Paris 1971

UNIVERSITE RENÉ DESCARTES

FACULTE DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1971 **THÈSE** N° 115

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Alain DEPIERRE
Interne des Hôpitaux de Paris
né le 19 Novembre 1940 à Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES VOIES AERIENNES DU POUMON HUMAIN NORMAL ET PATHOLOGIQUE PAR LA TECHNIQUE DU MOULAGE AVEC LES RESINES POLYESTERS.

Président : Monsieur G. BROUET Professeur

UNIVERSITE RENÉ DESCARTES

FACULTE DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1971 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Alain DEPIERRE
Interne des Hôpitaux de Paris
né le 19 Novembre 1940 à Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES VOIES AERIENNES DU POUMON HUMAIN NORMAL ET PATHOLOGIQUE PAR LA TECHNIQUE DU MOULAGE AVEC LES RESINES POLYESTERS.

Président : Monsieur G. BROUET Professeur

A mon père

le Docteur R. DEPIERRE
Ancien chef de clinique de la Faculté
Médecin de l'Hôpital Paul-Brousse (Villejuif)

A ma mère

A mes frères

A ma femme

pour lui exprimer ma profonde reconnaissance

A mes amis

J.C. BROUTART
Interne des Hôpitaux de Paris

P. RIBES

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A notre Maître,

Monsieur le Doyen Honoraire G. BROUET
Professeur de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin de l'Hôpital Laënnec

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
et de nous permettre de mener à bien
ce travail dans son service.

A Monsieur le Docteur J. BIGNON

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

qui nous a aidé dans la réalisation de ce travail

A mes maîtres d'externat

Monsieur le Docteur J. MIALARET
Monsieur le Professeur M. BARIETY
Monsieur le Professeur J. DELARUE
Monsieur le Docteur R. DEPIERRE
Monsieur le Docteur G. BOUDIN
Monsieur le Professeur J. BERNARD

A mes maîtres d'internat

Monsieur le Professeur E. BERNARD
Monsieur le Docteur R. EVEN
Monsieur le Professeur P. BROCARD
Monsieur le Professeur G. MATHE
Monsieur le Docteur P. BLANCHON
Monsieur le Docteur P. ISORNI
Monsieur le Professeur G. BROUET
Monsieur le Professeur Agrégé L. ISRAEL

A Monsieur le Médecin-Colonel F. SCHMITT

A Mademoiselle E. CAYROL

Surveillante du Laboratoire d'Etudes Pathologiques

A Mademoiselle F. HUCKENDUBLER

Monsieur J. SOLE

Madame A.M. LAVAL

qui ont bien voulu nous honorer de leur précieuse collaboration technique

PLAN

INTRODUCTION 1

I - HISTORIQUE DES MOULAGES 3

II - LES RESINES 4

A - Définition 4

B - Mode de formation 4

1) Réaction de condensation 4

2) Réaction de polymérisation 5

C - Classification des résines 5

1) Résines de condensation 5

2) Résines de polymérisation 5

3) Les silicones 5

D - Résines thermoplastiques et thermodurcissables 6

III - LES RESINES POLYESTERS 7

A - Qualités requises pour les moulages anatomiques 7

B - Caractéristiques des résines polyesters 7

C - Les polyesters modifiés 8

D - Différentes résines polyesters 8

E - Matériel choisi 8

IV - LES SYSTEMES CATALYTIQUES 11

A - Les catalyseurs 11

B - Les accélérateurs 11

C - Systèmes choisis 11

V - DEROULEMENT DE LA REACTION DE POLYMERISATION 12

VI - TECHNIQUE DE L'INJECTION-CORROSION 15

A - Préparation des poumons 15

1) Prélèvement des poumons 15

2) Nettoyage des poumons 15

3) Fixation des poumons 15

4) Désaération des poumons 16

5) Milieux d'injection de la résine 17

a) La gélatine 17

b) L'eau 17

B - Injection de la résine 18

1) Détermination du temps de gel 18

2) Installation du poumon 18

3) Colorants 18

4) Préparation de la résine 18

5) Durcissement 19

C - Corrosion 19

VII - ETUDE DES MOULES DES VOIES AERIENNES 20

A - Matériel étudié 20

B - Méthode d'étude des moules 20

1) Technique de dissection des moules 20

2) Etude des moules normaux 21

a) Technique de comptage 21

b) Technique de mesure 22

3) Etude des moules pathologiques 22

a) Etude morphologique 22

b) Moules opaques aux rayons X 22

4) Examen histologique morphométrique 23

C - Résultats 24
1) Le poumon normal 24
a) Rappel anatomique 24
b) Système de branchement des voies aériennes 24
1°) Les modes de division 24
2°) Les systèmes de numérotation des voies aériennes..... 26
- système classique 26
- Système de HORSFIELD-CUMMING... 26
- système de STRAHLER 27
c) Les bronchioles terminales 27
d) Nombre de branches par génération 28
1°) Dans le système de numérotation de Weibel 28
2°) Dans le système de numérotation de Horsfield-Cumming 30
3°) Nombre de bronchioles terminales ... 31
e) Diamètres des voies aériennes 31
1°) Etude d'un échantillon du segment antérieur du lobe supérieur 31
2°) Etude d'un échantillon de la lingula 35
3°) Diamètre moyen des bronchioles terminales 35
f) Discussion 36
1°) Théorie de la résistance minimale 36
2°) Volume et forme de la zone de conduction 37
3°) Secteurs longs et secteurs courts de la zone de conduction 37
2) Le poumon pathologique 38
a) Etude analytique morphologique des moules.. 38
1°) Les arrêts 38
2°) Les sténoses 39
3°) Organicité des sténoses et des arrêts... 41
4°) Les dilatations 41

b) Confrontations entre les données morpho-métriques et l'étude du moule des voies aériennes dans 2 observations..... 41

1°) Première observation 41

2°) Deuxième observation 44

c) Discussion 46

CONCLUSIONS 48

BIBLIOGRAPHIE 51

INTRODUCTION

La connaissance de la structure interne d'un organe à trois dimensions comme le poumon ne peut pas être obtenue par les techniques histologiques de routine et nécessite des procédés spéciaux.

1°) La reconstitution tridimensionnelle a été utilisée par de nombreux auteurs aussi bien par l'étude du poumon normal que pathologique en utilisant la vision stéréoscopique ou les sections histologiques sériées (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10). Ces différents procédés longs et délicats ne permettent qu'une étude partielle de l'organe.

2°) Les méthodes stéréologiques développées par WEIBEL pour l'étude du poumon normal (11,12) permettent, en s'appuyant sur des principes géométriques et statistiques simples, d'obtenir très rapidement les données quantitatives concernant des structures à trois dimensions à partir de sections à deux dimensions. Cependant, ce procédé, pour être valable, nécessite que les structures étudiées soient en nombre suffisant, de forme et de taille similaires et distribuées au hasard. On peut admettre que les structures parenchymateuses du poumon (alvéoles, capillaires, etc...) répondent approximativement à ces conditions. Les voies aériennes et les vaisseaux qui représentent des structures rares et orientées ne se prêtent pas en principe à l'étude stéréologique. Cependant, BIGNON et Coll. (13,14,15,16,17) ont utilisé une méthode stéréologique permettant l'évaluation statistique des diamètres internes moyens des bronchioles membraneuses, méthode qui leur a donné des résultats reproductibles et significatifs.

3°) Une autre approche directe de la reconstitution tridimensionnelle apparemment la plus simple est l'obtention d'un moule des structures creuses de l'organe. Ceci est actuellement rendu plus facile grâce à l'existence dans le

commerce de nombreuses résines résistant à la corrosion par les acides et les bases. Pour l'étude des voies aériennes et des vaisseaux du poumon, cette méthode s'avère d'un très grand intérêt et tend actuellement à être de plus en plus largement utilisée (11,12,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29).

Le but du présent travail a été de mettre au point une technique de moulage des voies aériennes du poumon à l'aide de résines et de donner les résultats préliminaires obtenus par l'étude de poumons normaux et de poumons de sujets atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Par ailleurs, les résultats obtenus avec les moulages ont été confrontés à ceux obtenus par la méthode stéréologique (13,14,15,16,17) en cherchant notamment à vérifier l'existence et la nature de bronchiolosténoses au cours de certaines formes de BPCO avec emphysème minime ou modéré (13,14).

I - HISTORIQUE DES MOULAGES

L'idée de réaliser des moulages anatomiques est ancienne. Elle reviendrait à Léonard de Vinci (1452-1519) qui le premier réalisa un moulage des cavités cardiaques avec une cire à cacheter (30). Jan SWAMMERDAM (30) se rapprocha de nos préocupations en moulant les artères, les veines et les bronches d'un poumon avec de la cire à cacheter. Puis Gowert BIDLOO (1649-1713) (30) utilisa des métaux à point de fusion bas. En 1882, la technique progresse grâce à Paul SCHIEFFER-DECKER (30) qui utilisa une solution de nitrate de cellulose dans l'éther. L'évaporation progressive de l'éther aboutit à un moule solide. Puis, au nitrate de cellulose, on substitua l'acétate de cellulose, lui-même mélangé, postérieurement au camphre. Mais, les difficultés de ces techniques étaient importantes et les moules imparfaits. Dès l'apparition des résines, de nombreux travaux anatomiques ont été entrepris. En 1936, NARAT (30) a décrit une technique utilisant une résine vinylique. LIEBOW, en 1947, présenta un remarquable travail sur les moulages avec les résines (30).

La découverte des résines polyesters date de 1948 et en 1950, SCALES (31) publia le premier travail les concernant. Parmi les mises au point synthétiques, on peut citer celles de LATARJET, de POULHES, de MOREL (32) et surtout celle de TOMPSETT (30) (1956 et 1970), et en France celle de TALIEU (32) (1966).

Mais, la plupart de ces travaux sur le poumon étaient entrepris par des anatomistes ou des chirurgiens qui cherchaient à connaitre les différentes modalités de la segmentation des bronches proximales et des gros vaisseaux. Par contre, les études des petites voies aériennes à l'aide de moulages ont été peu nombreuses et n'ont été réalisées que sur un petit nombre de poumons normaux (WEIBEL, 12 ; HORSFIELD et Coll., 25, 26 ; PUMP, 22,23) ou pathologiques (HORSFIELD et Coll., 24, WYATT et Coll., 28).

II - LES RESINES - GENERALITES

A - DEFINITION

Les résines, dont le nom est devenu synonyme de matières plastiques, ont reçu du Centre d'Etudes des Matières Plastiques la définition suivante : "Une matière plastique est un mélange contenant une matière de base qui est susceptible d'être moulée. La matière de base est en général un mélange de macro-molécules ou hauts polymères organiques ou semi-organiques à caractère résineux résultant, le plus souvent, d'une réaction naturelle ou artificielle de polymérisation ou de polycondensation" (33).

Les termes même de cette définition témoignent de la difficulté à appréhander en une seule formule le monde gigantesque de la chimie des résines. Les premières résines datent de 1846 ; elles sont extraites de la cellulose du bois ; la plus connue est le celluloïd. La galalithe, produit de l'action du formol sur la caséine du lait, date de 1900. C'est entre 1930 et 1950 que se situe l'expansion industrielle de la fabrication de très nombreuses résines.

B - MODE DE FORMATION

Les résines, sous l'angle du fabricant, ont été classées en résine de condensation et en résine de polymérisation, selon leur mode de formation.

1) Réaction de condensation

Une réaction de condensation est une combinaison chimique classique entre des molécules identiques ou différentes comme le sont l'estérification et l'amidification. Ce qui caractérise cette réaction, appliquée aux matières plastiques, est sa répétition indéfinie aboutissant à un enchainement des molécules entre elles. Cet enchaînement est soit linéaire si chaque molécule possède un seul type de réaction, soit en réseau si elle possède deux fonctions différentes.

2) Réaction de polymérisation

Cette réaction unit des molécules toutes identiques entre elles et porteuses d'une ou plusieurs doubles liaisons. Ces molécules forment par union des doubles liaisons un corps initial appelé monomère . L'union des monomères entre eux donne un polymère. Comme dans la réaction de condensation, le polymère peut avoir une structure en ligne ou en réseau.

C - CLASSIFICATION DES RESINES (33)

A côté de la cellulose et de ses dérivés, des caoutchoucs naturels ou synthétiques, on peut classer les résines selon leur mode de formation en :

1) Résines de condensation qui comprennent :

- les résines phénoplastes (bakélite)
- les résines aminoplastes (formica)
- Les résines alkydes ou glycérophtaliques
- les résines éthoxylènes (épon)
- les polyamides (nylon - rilsan)
- les polyuréthanes

2) Résines de polymérisation qui comprennent :

- Polyéthylène
- Polychlorure de Vinyle (rhovyl)
- Polychlorure de vinylidène
- Polyacétate de vinyle
- Polystyrène
- Polytétrafluoroéthylène (teflon)
- Polyesters.

3) Les silicones

derniers venus dans le monde des résines.

D - RESINES THERMOPLASTIQUES ET THERMODURCISSABLES

Le comportement des résines à la chaleur est un élément de différenciation important :

- Une résine thermoplastique soumise à la chaleur se ramollit pour redurcir au refroidissement. Elle retrouve, alors, son état initial et l'opération peut être répétée indéfiniment, au moins théoriquement. Les composés thermoplastiques ont une structure linéaire. La quasi-totalité des résines de polymérisation sont de ce type, ainsi que quelques résines de condensation à deux fonctions réactives seulement.

- Une résine thermodurcissable soumise à l'action de la chaleur, subit d'abord un refroidissement suivi d'une transformation interne irréversible provoquant son durcissement définitif. Sont thermodurcissables tous les composés ayant une structure finale en réseau, soit la plupart des résines de condensation et les résines polyesters.

III - LES RESINES POLYESTERS

A - QUALITES REQUISES POUR LES MOULAGES ANATOMIQUES

Les résines liquides à faible viscosité permettant le moulage par coulée et durcissant à froid, avec une rétraction faible sont les résines idéales pour réaliser un moulage anatomique.

En effet, la seule technique possible, pour le moulage de pièces anatomiques creuses est la coulée par simple gravité à froid, car les structures histologiques seraient altérées ou déformées par tout excès de température ou de pression. En outre, cette technique ne nécessite qu'un appareillage très simplifié.

Le moulage par coulée est rarement utilisé dans l'industrie car peu de résines se prêtent à une telle utilisation. On peut utiliser ainsi 5 types de résines. Les résines phénoplastes et aminoplastes seraient utilisables mais elles sont très visqueuses et le durcissement se fait à chaud. Le polychlorure de vinyle est aussi inutilisable car pâteux ainsi que les éthoxylènes car ils adhèrent aux parois des moules. En fait, seules les résines polyesters réalisent les conditions voulues.

B - CARACTERISTIQUES DES RESINES POLYESTERS

Elles sont les plus proches de nos exigences : résine liquide, à très faible viscosité permettant le moulage par coulée avec un appareillage simple, durcissement à froid ne détériorant pas le contenant, rétraction peu importante.

Leur place dans la classification des résines nous a paru ambigüe. En effet, elles résultent de la condensation d'un polyalcool (alcool allylique, éthylène-glycol) et d'un polyacide bifonctionnel non saturé (acide malique, acide fumarique ou acide phtalique). L'ester obtenu est porteur des doubles liaisons éthyléniques de l'acide capables de créer une polymérisation. Ces chaines d'esters

polymérisés ont une structure linéaire mais s'unissent entre elles pour former un réseau expliquant leur caractère thermodurcissable.

C - LES POLYESTERS MODIFIES

Ces résines peuvent être modifiées par l'addition d'une troisième substance jouant le rôle de copolymère. On utilise pour cela des hydrocarbures non saturés du type styrène ou du type cyclopentadiène. Telles qu'elles sont livrées par le fabricant, la première réaction entre polyacide et polyalcool a eu lieu. Elle acquiert son caractère thermodurcissable par la polymérisation en réseau du monomère type styrène avec le polyester lui-même.

D - DIFFERENTES RESINES POLYESTERS

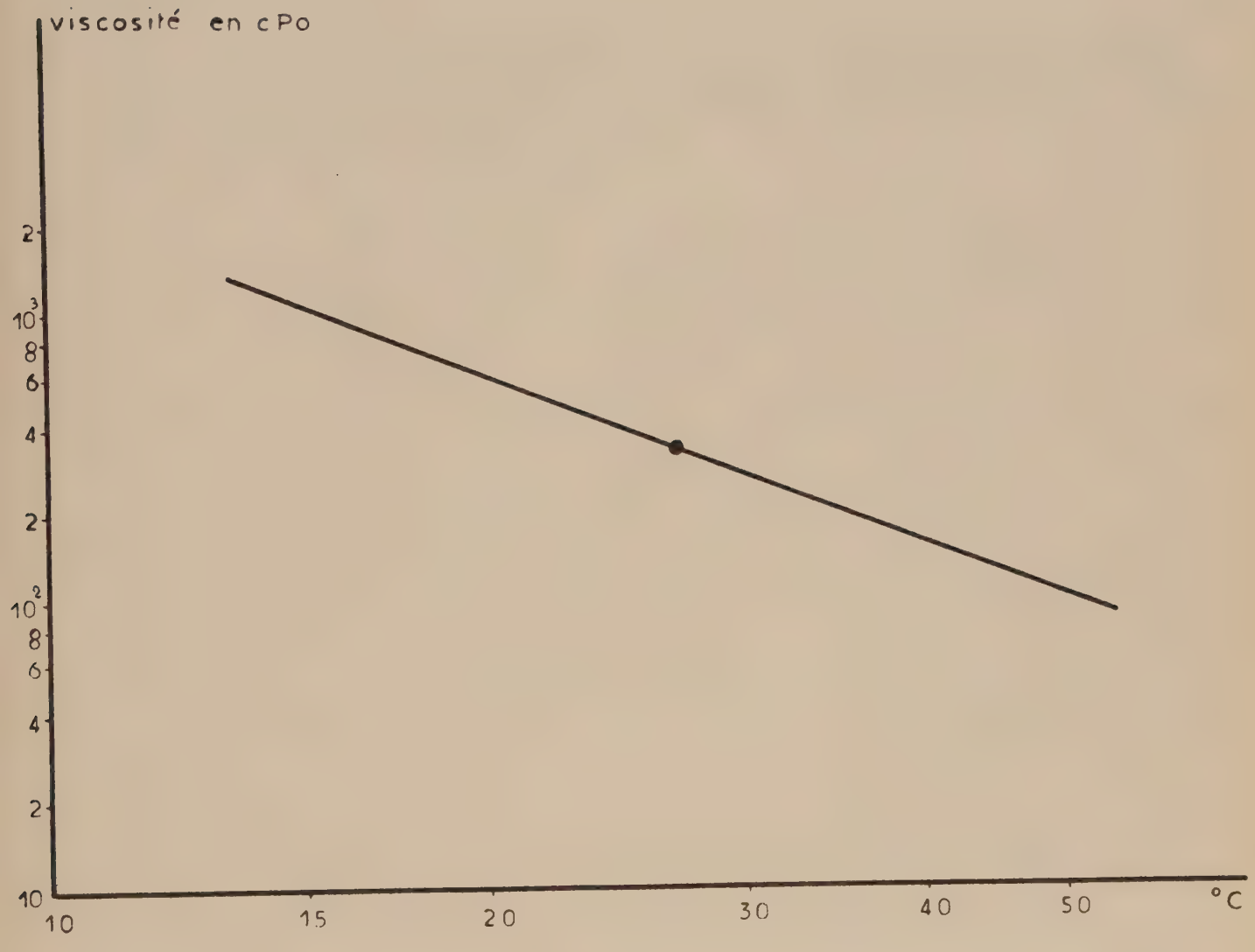
Elles sont très nombreuses et il semble que les possibilités de l'industrie soient illimitées. Nous trouvons une étude de 50 d'entre elles dans la thèse de TALIEU sur les 300 résines proposées par l'industrie en 1966 (32). Depuis, leur nombre a encore augmenté régulièrement chaque année.

E - MATERIEL CHOISI

Nous avons choisi d'essayer les résines ERVAPON produites par PROGIL pour plusieurs raisons :

1) Elles ont une faible viscosité et un grand pouvoir de pénétration (32). Cette viscosité est de 340 centipoises à 27°. Sur une courbe semi-logarithmique, la viscosité en fonction de la température est représentée par une droite (fonction exponentielle) (Fig. 1). La concentration indiquée de 34,8 % en styrène est celle du produit commercial. Une telle viscosité est très faible puisque la moyenne des résines ont une viscosité de 700 à 800 centipoises ; elle peut être encore diminuée par addition de quantité plus importante de styrène. Ainsi, toujours à 27°, l'addition de 15 % de styrène porte la viscosité à 60 centipoises.

2) Il est possible de plastifier les résines ERVAPON par addition de résine flex aux résines rigides. Le mélange des deux résines pouvant se faire en toute proportion, il est ainsi possible de choisir avec précision la rigidité



Variation de la viscosité d'une résine ERVAPON
(Teneur en styrène : 34,8 %) en fonction de la température.

FIGURE 1

désirée ; il faut trouver un compromis entre la souplesse qui rend le moule moins cassant, plus facile à manipuler, découpable aux ciseaux, et la rigidité qui permet une bonne tenue du moule dans l'espace.

3) Elle résiste bien aux acides et autres substances corrosives pour les tissus humains.

4) Le retrait en volume est faible quoique non négligeable. Il est évalué par le fabricant à 8,20 %. Il semble identique pour toutes les résines polyesters.

Parmi les résines ERVAPON, nous avons utilisé la résine rigide D 20 et la résine flex F 210. Nos essais préalables nous ont fait choisir un mélange à 80 % de F 210 et à 20 % de D 20.

IV - LES SYSTEMES CATALYTIQUES

Ils comprennent deux éléments : les catalyseurs et les accélérateurs.

A - LES CATALYSEURS

Ce sont des substances chimiques capables, en se scindant en radicaux libres, d'ouvrir les doubles liaisons des polymères. Dans le cas des polyesters modifiés, ils agissent sur le monomère le plus simple, c'est-à-dire sur l'hydrocarbure non saturé. Ce dernier, activé ouvre les doubles liaisons de la résine polyester. Ce sont généralement des péroxydes.

B - LES ACCELERATEURS

Ce sont des oxydo-réducteurs qui décomposent les catalyseurs et leur permettent d'agir à la température ordinaire. Il en existe deux grands groupes : les sels organiques de cobalt et les amines tertiaires.

C - SYSTEMES CHOISIS

Nous avons testé deux systèmes catalytiques :

1) Le premier comprenait le naphténate de cobalt à 6 % comme accélérateur et le péroxyde de méthyl-éthyl-cétone comme catalyseur (fourni par PLASTIMERE).

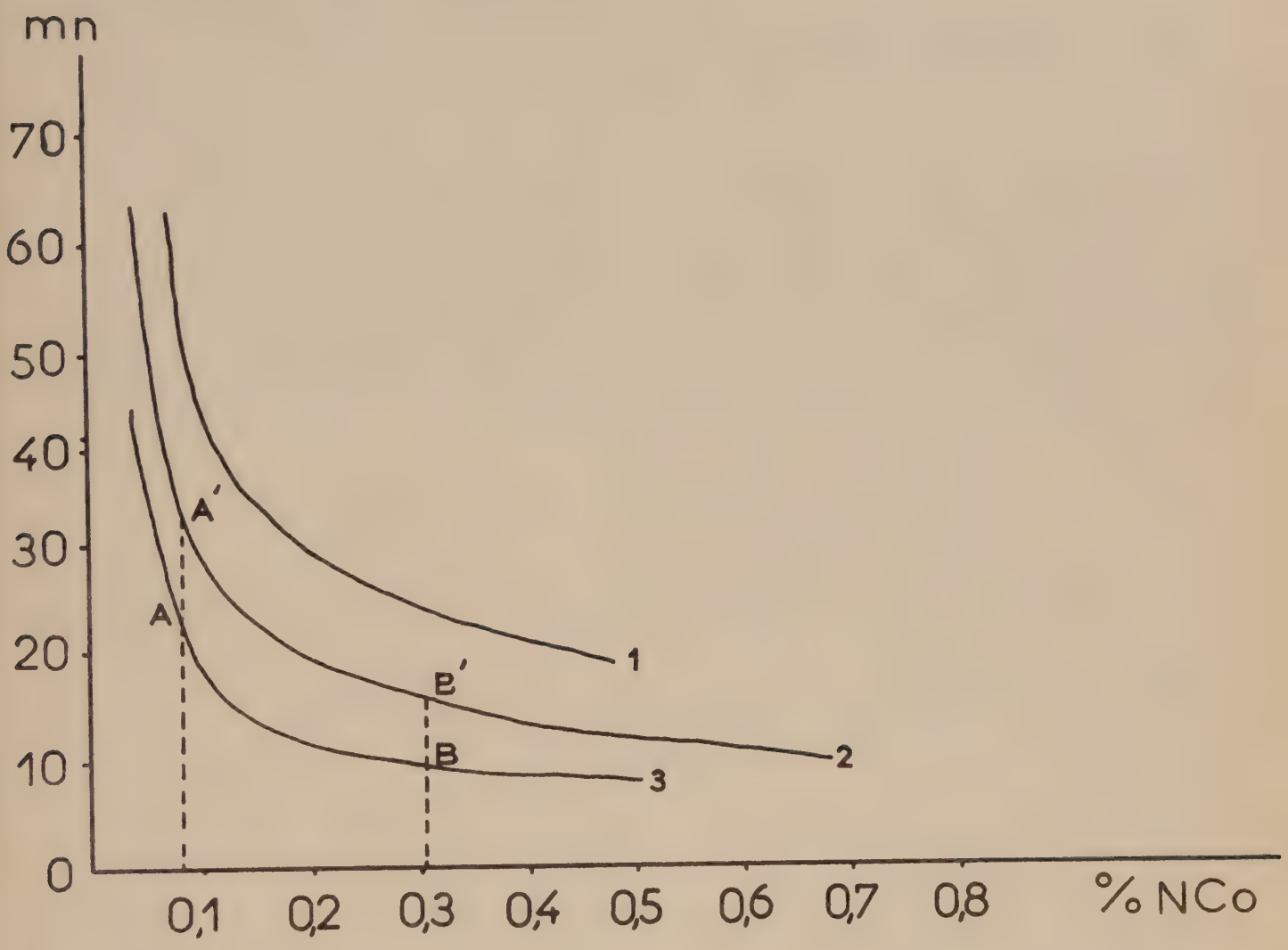
2) Le deuxième comprenait le péroxyde de benzoyle à 50 % comme accélérateur et une amine tertiaire. Ces produits nous ont été fournis par la société SEPPIC.

V - DEROULEMENT DE LA REACTION DE POLYMERISATION

La réaction de polymérisation a lieu par addition à la résine du système catalytique. Elle peut avoir lieu à froid comme à chaud. Le moule utilisé étant le poumon, la réaction à froid est de loin préférable.

Sous l'action du système catalytique, la résine passe de l'état visqueux initial à l'état de gel puis à l'état solide. La réaction de durcissement est exothermique et la température de la résine augmente progressivement. Le "temps de gélification" est le temps qui s'écoule entre le moment où le dernier des 2 adjuvants, catalyseur ou accélérateur, est incorporé à la résine, et le moment où celle-ci comme à gélifier. Il dépend de la température et des quantités respectives de catalyseur et d'accélérateur. La détermination de ce temps de manière précise est une étape préliminaire fondamentale. En effet, au cours de la coulée, la résine progresse dans les voies aériennes jusqu'au moment de sa gélification ; si le délai est trop court, elle s'arrêtera avant d'avoir injecté le système bronchiolaire ; à l'inverse, si le délai est trop long, la résine remplira tout l'acinus et rendra difficile l'étude des bronchioles non respiratoires.

La courbe du temps de gélification en fonction de la quantité d'accélérateur (ou de catalyseur) à quantité constante de catalyseur (ou d'accélérateur) n'est pas une droite mais se rapproche d'une exponentielle (Fig. 2). Il est aisé de voir sur cette courbe que pour des concentrations inférieures à 0,1 % de naphténate de cobalt, en deçà de A, les variations du temps de gélification sont considérables pour des variations minimes de la concentration en accélérateur. Par contre, au delà de B, à des concentrations supérieures à 0,3 %, les variations de ce temps sont minimes quelques soient les variations de la concentration de l'accélérateur. Cet aspect est plus net à 25° qu'à 20°. C'est dans cette zone qu'il est préférable d'agir.



Courbe de variation du temps de gel en fonction de la teneur en naphténate de cobalt avec 1 % de péroxyde de méthyl-éthyl-cétone à 15° (1) et 20° (2) et à 25° (3).

FIGURE 2

Pour le premier système catalytique, nous avons utilisé les doses suivantes :

- 1,7 % de naphténate de cobalt,
- 0,84 % de péroxyde de méthyl-éthyl-cétone.

Ces pourcentages expriment des volumes.

Avec ce système, nous n'avons jamais obtenu des temps de gélification très constants.

Pour le deuxième système, les doses ont été de 3,5 % pour les deux éléments, en poids de résine. Nous avons utilisé un rapport de poids car le péroxyde de benzoyle utilisé se présente sous forme de pâte. Le temps de gélification est beaucoup plus constant avec ce système et varie entre 5 minutes et 5 minutes 30. Avec une concentration de 2,5 % de ces deux éléments, le temps de gélification est voisin de 10 minutes.

VI - TECHNIQUE DE L'INJECTION-CORROSION

A - PREPARATION DES POUMONS

1) Prélèvement des poumons

Nous avons utilisé des poumons humains prélevés sur le cadavre le plus près possible du décès. Il est important de prélever les poumons sans réaliser d'effraction de la plèvre. Cette opération est souvent délicate chez les sujets ayant des antécédents pleuraux. Il est nécessaire, alors, de réaliser un décollement extra-pleural. En effet, une brèche pleurale est parfois responsable d'un écoulement préférentiel de la résine vers cet orifice au détriment du remplissage des voies aériennes des autres territoires.

2) Nettoyage des poumons

Le deuxième temps important est d'aspirer et de nettoyer au mieux toutes les sécrétions muqueuses ou purulentes qui ont pu encombrer les voies aériennes au moment de la mort. Ce nettoyage est réalisé à l'eau courante, en exprimant régulièrement les poumons à la main et en s'aidant d'une aspiration endobronchique à l'aide d'une trompe à eau. Il n'y a pas de critères permettant de savoir si cette opération a été complète, même si le lavage est poursuivi jusqu'à obtention d'une eau claire.

3) Fixation des poumons

Les poumons doivent être fixés à une pression trans-pulmonaire pré-déterminée et dûment contrôlée. Dans la description initiale de TOMPSETT (30) a été utilisée une fixation par l'alcool à 70°. Pour ce travail, nous avons fait des essais préliminaires de fixation suivant la méthode de BLUMENTHAL et BOREN (2), mais cette méthode présente trois inconvénients pour la pratique des moulages des voies aériennes : 1) il existe une importante réduction du volume pulmonaire au cours de la fixation, difficilement controlable et dont le degré de retentissement sur la dimension des voies aériennes est difficile à apprécier.

2) au cours de l'injection endobronchique de la résine, l'air est repoussé à la périphérie des voies aériennes par la colonne de résine, réalisant un interface air-résine sans mélange des deux milieux. Ceci entraine le blocage de bulles d'air dans les sacs alvéolaires qui ne sont pas injectés et donne à la périphérie du moule un aspect cupuliforme concave correspondant au moulage des bulles d'air.

3) le troisième inconvénient est du au poids de la résine. Celle-ci atteint le point de gélification avant que les gros troncs à disposition horizontale ne soient entièrement injectés. De ce fait, les moules des bronches d'un certain calibre sont déformés et lamellaires.

En fait, la technique de fixation qui a paru la plus satisfaisante est celle couramment utilisée au laboratoire par perfusion continue de formol liquide avec dépression périphérique dans un appareil à fonctionnement automatique (34,13). Le poumon est perfusé au moyen d'une canule endobronchique avec une solution de formol à 10 % dans une cuve à vide. La pression transpulmonaire correspond à la différence entre la pression endobronchique de perfusion du formol et la dépression dans la cuve appliquée à la périphérie du poumon. Elle est, en général, de 20 à 25 cm d'eau. La fixation est obtenue en 48 à 72 heures. Cette technique entraine pas ou peu de rétraction volumétrique des poumons (moins de 5 %).

4) Désaération des poumons

Avant le coulage de la résine, il est indispensable de désaérer complètement le poumon pour éviter tout artéfact en rapport avec des bulles d'air. Cette désaération s'est révélée irréalisable par expression manuelle du poumon immergé dans l'eau, même en répétant de nombreuses fois l'opération. En fait, l'étude de nos moules nous font penser que l'air résiduel est bloqué dans les alvéoles et non dans le système bronchique. La meilleure méthode pour réaliser cette désaération est celle proposée par TOMPSETT (30) et utilisée par HORSFIELD et Coll. (24) et par WYATT et Coll. (27). Elle consiste à insuffler le poumon avec du $C0_2$ qui chasse progressivement l'air alvéolaire, puis à dissoudre le $C0_2$ par l'eau.

5) Milieux d'injection de la résine

L'injection de la résine directement dans le système bronchique présente des inconvénients majeurs que nous avons développés au paragraphe 3. Il est donc nécessaire de remplir, préalablement à l'injection de la résine, le système bronchique avec un liquide donné dont le but sera en freinant la colonne de résine d'homogénéiser sa progression.

Deux substances sont utilisables, la gélatine et l'eau.

a) La gélatine

C'est la technique utilisée par TOMPSETT (30). On opère à 32°. Cette température est importante car c'est la plus basse température où le risque de solidification de la gélatine est éliminé pendant le temps d'injection. C'est aussi la température maximale au delà de laquelle la gélatine diffuserait trop vite à travers les poumons. Le poumon est placé dans une cuve d'eau à 32°. Il est rempli de gélatine avec un entonnoir. La résine est coulée immédiatement après dans la gélatine. Nous n'avons pas l'expérience de cette technique. Pour TOMPSETT (30), elle aurait l'avantage d'un remplissage très régulier de la résine.

b) L'eau

Nous avons préféré la technique préconisée par HORSFIELD et CUMMING (24) utilisant l'eau. Après fixation par le formol, le poumon est immergé dans l'eau et les voies aériennes sont remplies d'eau jusqu'à ce que l'eau de substitue complètement au formol. Le choix du système catalytique est fondamental dans cette technique. En effet, la polymérisation dans l'eau se fait le plus souvent de manière défectueuse avec formation d'un dépôt blanchâtre. Le système péroxyde de benzoyle et amine tertiaire nous a donné une excellente polymérisation dans ces conditions. Poumon, canule et entonnoir étant remplis d'eau, la résine sera coulée directement dans l'eau.

B - INJECTION DE LA RESINE

Quelque soit le liquide contenu dans les voies aériennes (gélatine ou eau), la technique de l'injection est la même.

1) Détermination du temps de gel

Des essais préliminaires en éprouvette ont permis de le déterminer.

Pour l'injection, 300 ml de résine ont été préparés dans un récipient puis pesés . La résine a une densité voisine de 1,117 (norme du fabricant). Le volume injecté dans les voies aériennes de conduction et les voies aériennes proximales de l'acinus a été très variable d'un cas à l'autre, selon l'importance du territoire alvéolaire injecté : il était toujours inférieur à 300 ml pour un poumon : 129 ml, 240 ml, 290 ml dans les 3 cas où il a été mesuré. A cause de ces imprécisions, ce volume n'est pas valable pour mesurer avec précision le volume des voies aériennes de conduction jusqu'à la bronchiole terminale.

2) Installation du poumon

Le poumon est placé dans une cuve d'eau à 27° C. La bronche souche canulée, est reliée à un tuyau de 30 cm de longueur dont l'extrémité est fixée à un entonnoir. La hauteur totale choisie de la colonne de résine est voisine de 40 cm du fait de la viscosité du produit. Cependant, nous avons fait varier cette hauteur entre 25 et 50 cm, sans constater de différence appréciable entre les moules.

3) Colorants

Des colorants, en poudre ou liquide, peuvent être mélangés aux résines. Ils ne gènent en rien la polymérisation ni les caractéristiques de la résine.

4) Préparation de la résine

Le catalyseur est soigneusement mélangé à la résine, puis le colorant. Il est préférable de soumettre alors ce mélange à la chambre à vide pour en chasser les bulles d'air. Puis l'accélérateur est mélangé à la résine et le chronomètre est déclenché. La résine est enfin versée dans l'entonnoir en communication avec les voies aériennes.

5) Durcissement

La gélification terminée, le poumon est laissé pendant 4 à 6 jours dans l'eau afin de laisser la résine durcir complètement; en effet, la corrosion trop rapide du poumon, 24 heures après l'injection, nous a donné des moules poisseux. Le maintien dans l'eau évite les déformations du poumon.

C - CORROSION

Toute substance corrosive pour les tissus organiques peut être utilisée. L'acide chlorhydrique concentré habituellement préconisé a paru d'un maniement délicat. L'eau de javel (solution aqueuse d'hypochlorite et de chlorure de sodium) concentrée à 47° a été préférée : 6 à 7 litres corrodent intégralement un poumon en 1 à 3 jours, sans action nuisible décelable sur la résine. Une fois le poumon détruit, un simple lavage à l'eau suffit pour terminer la préparation du moule.

VII - ETUDE DES MOULES DES VOIES AERIENNES

A - MATERIEL ETUDIE

Nous avons étudié 18 poumons d'adultes décédés dans le service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital Laënnec.

Sept poumons ont été moulés en utilisant le naphténate de cobalt et une résine rigide. Onze poumons ont été préparés avec le péroxyde de benzoyle et une amine tertiaire, en utilisant un mélange de résine flex et de résine rigide. Enfin, sur les onze derniers poumons, 3 ont été injectés en incorporant du minium à la résine.

Deux poumons seulement pouvaient être considérés comme normaux du fait de l'âge des sujets et de l'absence d'antécédents pulmonaires. Les seize autres poumons étaient pathologiques, cinq d'entre eux ont servi aux études morphologiques de détails et deux ont fait l'objet d'une étude plus complète avec corrélations histologiques sur le poumon controlatéral.

B - METHODE D'ETUDE DES MOULES

1) Technique de dissection des moules

Les moules ont été découpés à la pince en commençant par les bronches lobaires, puis segmentaires, sous-segmentaires et ainsi de suite, jusqu'à la bronchiole lobulaire ou considérée comme telle car la segmentation lobulaire n'apparait pas nettement sur les moules. Le découpage a ainsi été réalisé jusqu'aux voies aériennes d'un diamètre voisin de 0,80 mm. Chaque segment a été soigneusement numéroté. Enfin, à l'aide de ciseaux et sous la loupe binoculaire, les canaux alvéolaires et les bronchioles respiratoires de 3ème ordre ont été découpés pour dégager les bronchioles terminales et les bronchioles respiratoires du 1er et 2ème ordre.

2) Etude des moules normaux

Les moules des voies aériennes des deux poumons normaux n'ont été retenus qu'après avoir acquis, par expérience, la certitude de la qualité technique du moulage.

Trois segments pulmonaires ont été choisis pour la qualité du moulage: le segment antérieur du lobe supérieur et la lingula d'un poumon gauche et le segment apical du lobe inférieur gauche d'un autre poumon.

a) Technique de comptage

En partant de la bronche segmentaire, chaque branche et chaque division ont été reportées sur un schéma, ce schéma étant consigné avant chaque découpage. Tous les branchements ont été ainsi répertoriés jusqu'aux branches lobulaires ou considérées comme telles. Chaque lobule a été affecté d'un numéro.

A partir du lobule, l'étude a été réalisée à la loupe binoculaire et le même schéma poursuivi sur un échantillonnage de lobules. Treize lobules ont été ainsi étudiés et, au total, 525 branches réparties sur les 3 segments ont été répertoriées. L'inscription sur un schéma a l'avantage de pouvoir dénombrer le nombre de branches par génération quelque soit le système de branchement adopté.

Les bronchioles terminales ont été comptées une par une sous la loupe binoculaire pour les identifier avec certitude. Nous avons compté la totalité des bronchioles terminales des 3 segments.

Sur le schéma précédent des 525 branches, 17 cassures et/ou défauts d'injection, se répartissant également dans toutes les générations ont été comptées. Ils entrainaient l'absence d'un certain nombre de bronchioles terminales qui a pu être parfaitement évalué sur le schéma des lobules : il correspondait à 27 % des bronchioles terminales injectées.

b) Technique de mesure:

Les diamètres des voies aériennes ont été mesurés conjointement à la réalisation du comptage mais sur un échantillonnage plus petit. Ont été mesurés les diamètres de 215 branches du segment antérieur du lobe supérieur, de 289 branches du segment lingulaire et les diamètres de 216 bronchioles terminales de ces deux segments.

Les diamètres ont été mesurés à l'aide de l'oculaire micrométrique de la loupe binoculaire. Cette technique nous a paru plus rapide et plus précise que celle préconisée par HORSFIELD et Coll. (26). L'erreur à chaque mesure est constante, de l'ordre de $\pm$ 20 microns. La mesure du diamètre a été effectuée à la partie moyenne de chaque branche et dans une seule direction pour éviter les manipulations du moule sous la loupe binoculaire.

3) Etude des moules pathologiques

a) Etude morphologique

Sept poumons pathologiques ont fait l'objet d'études morphologiques qualitatives sans appréciation quantitative. Toutes les branches présentant une morphologie altérée ont été découpées, dessinées ou photographiées et comparées entre elles. Dans deux cas, avant de réaliser la corrosion, les bronches ont été disséquées aux ciseaux afin d'observer l'existence éventuelle de bouchons muqueux au contact d'arrêts ou de sténoses du moule. Enfin, dans deux cas, les anomalies observées sur le moule ont fait l'objet d'une confrontation avec les données morphométriques histologiques.

b) Moules opaques aux rayons X

Dans 3 cas, la résine a été rendue opaque aux rayons X. Plusieurs substances radio-opaques ont été testées :

- Vasurix 38 à 5 %
- Vasurix 50 à 5 et 10 %
- Colorpaque à 10 %
- Micropaque à 10 %
- Minium à 6 et 10 %.

A concentration égale, c'est le minium (oxyde satin de plomb) qui s'est révélé le plus opaque. La concentration de 6 % a été utilisée car à la concentration de 10 %, la résine était moins souple et plus cassante. Pour ce protocole, l'injection des voies aériennes a été réalisée selon la technique habituelle avec, exclusivement, une résine flex ce qui a permis la coupe au microtome à paraffine. Après durcissement de la résine pendant 3 jours, le poumon a été découpé au trancheur automatique à lame circulaire en macrosections d'un centimètre d'épaisseur suivant le plan sagittal. Ces macrosections ont été radiographiées pour visualiser d'éventuelles sténoses bronchiolaires. Les blocs de tissu correspondant à des sténoses ont été prélevés et inclus en paraffine suivant la technique habituelle. Ces blocs ont été ensuite radiographiés sur leurs 3 faces, afin de localiser l'axe de la bronchiole et le siège précis de la sténose ; des coupes sériées en paraffine ont été réalisées au niveau de la zone sténotique ; elles ont été colorées par l'hémalun-éosine et par les colorants des mucopolysaccharides.

4) Examen histologique morphométrique

Dans deux observations, le poumon controlatéral a fait l'objet d'une étude morphométrique suivant une méthode décrite par BIGNON et Coll. (13, 14,15,16). L'emphysème a été évalué par la méthode des points sur une coupe fine, médiane, montée sur papier et a été exprimée en pourcent. Par ailleurs, sur 20 prélèvements histologiques au hasard systématique a été mesurée la densité de surface interne alvéolaire corrigée au volume physiologique théorique et exprimée en cm2 par cm3 ou en pourcentage par rapport à la théorique (34). Par ailleurs, le coeur a été étudié quantativement dans ces 2 cas par la pesée séparée des ventricules suivant une méthode préalablement décrite (13). Il a été techniquement possible d'effectuer un histogramme des diamètres internes des bronchioles membraneuses dans une seule observation. A également été déterminé le rapport du nombre de bronchioles membraneuses ayant moins de 350 microns de diamètre interne sur le nombre total de bronchioles mesurées en pourcent (16). Par ailleurs, les lésions

histopathologiques des voies aériennes, bronches et bronchioles, ont été précisées sur différentes sections en paraffine à 5 microns, colorées par l'hémalun-éosine-safran.

C - RESULTATS

1) Le poumon normal (Fig. 3, 4,5)

a) Rappel anatomique (11, 12,26, 35, 36, 37, 38)

Les voies aériennes forment un système de branchement conduisant, par dichotomies successives, d'un tube unique, la trachée, à des cavités multiples, les alvéoles. On peut schématiquement distinguer deux zones où les phénomènes physiques de la propagation des molécules gazeuses procèdent différemment : la zone de conduction étendue de la trachée à la bronchiole terminale où interviennent les forces convectives pour la propulsion des gaz et la zone d'échange, allant des bronchioles respiratoires aux alvéoles où les molécules gazeuses se déplacent suivant les lois physiques de la diffusion des gaz (12).

b) Système de branchement des voies aériennes

1°) Les modes de division

On appelle dichotomie régulière la division d'une branche en 2 branches filles d'égal diamètre, d'égale longueur et dont l'angle de divergence par rapport à l'axe de la branche mère est égal.

On appelle dichotomie irrégulière, la division en 2 branches filles, plus ou moins inégales, soit par leur diamètre, soit par leur longueur, soit par leur angle de division, soit par ces trois paramètres.

Dichotomie régulière — Dichotomie irrégulière

FIGURE 6

FIGURE 3

Segment inférieur d'un lobe inférieur de morphologie normale

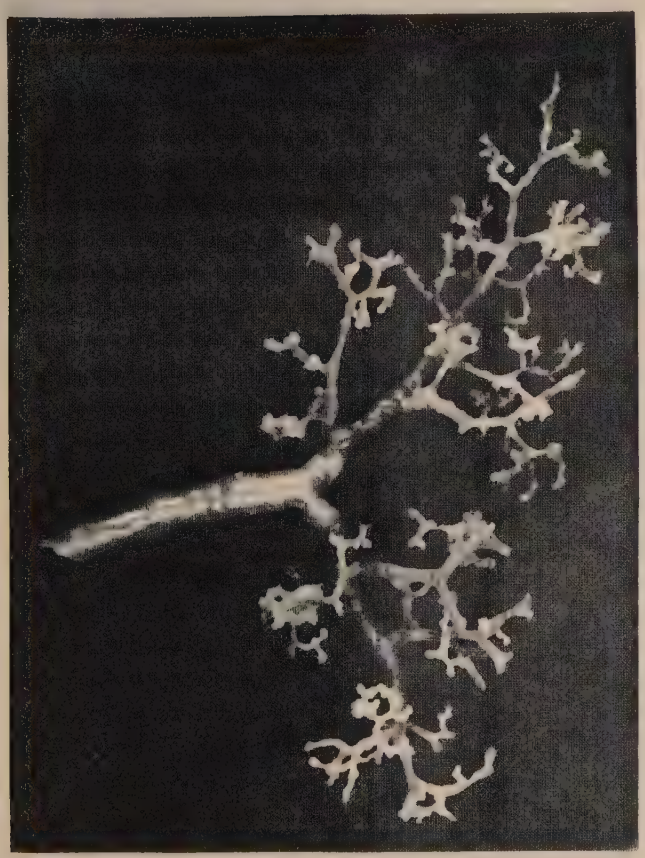


FIGURE 4

Fragment bilobulaire d'un poumon normal

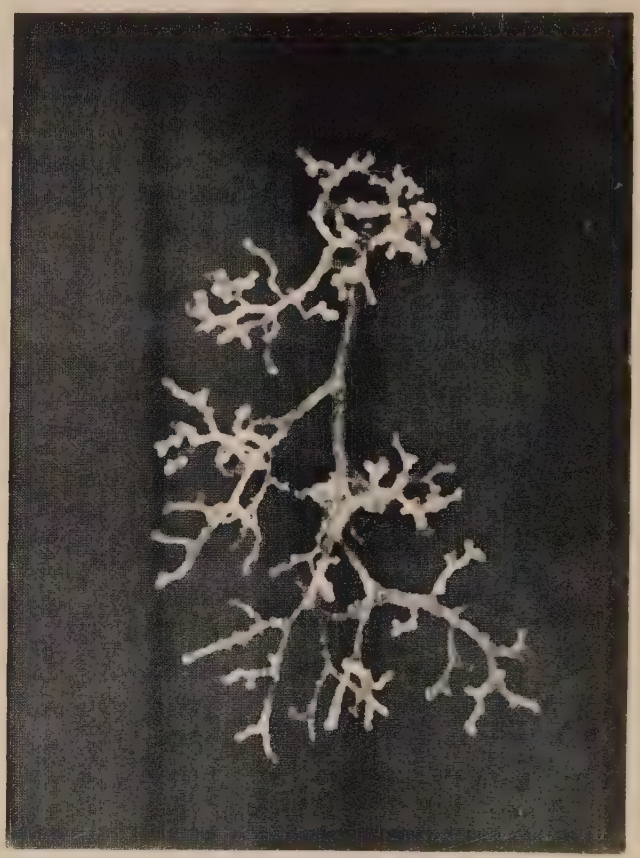


FIGURE 5

Fragment lobulaire d'un poumon normal

On appelle monopodie la naissance à angle droit d'une branche fille de calibre nettement inférieur à la branche mère.

On appelle trichotomie, régulière ou non, la division en trois branches.

Au niveau des voies aériennes, nous avons observé, comme WEIBEL (12) tous ces modes de branchements, excepté la trichotomie. Cependant, la monopodie nous a paru plus fréquente qu'à WEIBEL (12) et HORSFIELD et Coll. (26).

En fait, le type de division varie selon les différentes zones des voies aériennes. En général, les 3 dernières générations de la zone de conduction ont un mode de branchement régulier. C'est essentiellement entre le 6ème et le 12ème ordre que s'observe le plus d'irrégularités. Notamment, on y trouve les aspects de monopodie dans des branches dites axiales par HAYWARD (38). Ces branches axiales ont un trajet rectiligne avec une décroissance très progressive du diamètre au fur et à mesure qu'elle donne naissance à de nombreuses collatérales par monopodie. Sur la figure 7, on peut observer une telle voie aérienne dont le diamètre décroit du 5ème au 11ème ordre de 4,5 à 2 mm.

En outre, HORSFIELD et CUMMING (26) distinguent pour l'ensemble des voies aériennes une dichotomie symétrique et une dichotomie asymétrique. La dichotomie symétrique se définit par le fait que chaque branche mère donne, régulièrement, le même nombre de branches filles jusqu'à la terminaison. C'est le système adopté par WEIBEL (12) pour la numérotation des voies aériennes (cf. paragraphe 2). Ce système est cependant très improbable dans la nature (24). La dichotomie asymétrique, habituelle au milieu biologique, est un système constitué par dichotomie irrégulière avec inégalité du nombre de branches filles jusqu'à la terminaison.

2°) Les systèmes de numérotation des voies aériennes

Trois systèmes sont utilisables :

- le système de WEIBEL (12)
- le système de HORSFIELD-CUMMING (37)
- le système de STRALHER (37,39)

Système de WEIBEL (12)

Il consiste à numéroter les bronches de la trachée aux bronchioles terminales, en désignant la trachée par la numéro O, les bronches souches par le numéro 1, et ainsi de suite. C'est la numérotation choisie dans la figure 7. Elle a le mérite d'être simple et, surtout, accessible aux cliniciens, radiologistes et endoscopistes qui ne peuvent explorer les voies aériennes qu'à partir des grosses bronches en progressant plus ou moins loin vers la périphérie. Mais, elle n'est pas physiologique car elle assume une dichotomie symétrique, réunissant donc sous le même numéro d'ordre des segments totalement différents des voies aériennes. En effet, dès le 9ème ordre, nous constatons (voir tableau 5) sur 28 branches mesurées, l'existence de 3 bronchioles terminales, alors même que certaines branches du même ordre ont encore un diamètre de 2,8 mm. Cette numérotation ne rend compte que du nombre de branchements entre un segment donné des voies aériennes et la trachée : dans les cas étudiés, le circuit le plus court comportait 9 branchements et le plus long 22 branchements de la trachée à la bronchiole terminale. Ces chiffres sont similaires à ceux donnés par HAYWARD et REID (38) et par WEIBEL (12).

Système de HORSFIELD-CUMMING (25, 26, 37)

La numérotation part de la plus petite branche identifiable qui prend le numéro d'ordre O. La réunion de deux de ces branches prend le numéro 1, et ainsi de suite. Quand deux branches d'ordre différent se réunissent, la branche qui en résulte prend le numéro immédiatement supérieur au numéro le plus élevé des deux branches filles. Ainsi une branche de 2ème ordre se réunissant à une branche de 6ème ordre donne une branche de 7ème ordre.

Ce système est intellectuellement plus logique. C'est la numérotation utilisée dans la Figure 8. Ici, toutes les bronchioles terminales sont réunies sous le même numéro d'ordre. Il persiste néanmoins dans les différentes publications

de HORSFIELD et CUMMING (25, 26, 37) une certaine ambiguité concernant le type de voie aérienne répondant au numéro O de leur numérotation. En 1968, (26) ils désignaient par le numéro 1 les voies aériennes ayant 0,79 mm de diamètre, et par le numéro O celles de 0,40 à 0,60 mm de diamètre. Cependant, dans le tableau 2, ils donnaient à la bronchiole terminale le numéro - 2 avec un diamètre de 0,60 mm. En 1971, (37) ils donnaient le numéro 1 au sac alvéolaire qui est la structure la plus périphérique quand on envisage le poumon tout entier et pas seulement la zone de conduction.

Système de STRAHLER (37,39)

Ce système est proche de celui de HORSFIELD-CUMMING. La numérotation se fait de bas en haut également, mais lorsqu'une branche d'un ordre donné s'unit à une branche d'un ordre différent, la branche qui en résulte porte le même numéro d'ordre que la branche fille ayant le numéro d'ordre le plus élevé. Ainsi, dans l'exemple du paragraphe précédent, la branche résultante porterait le numéro 6. Ce système parait surtout adapté au cas de division par monopodie.

c) Les bronchioles terminales

- Définition de la bronchiole terminale :

En l'absence d'étude histologique de la paroi des conduits aériens, il est nécessaire de définir sur un moule, la bronchiole terminale par des critères indirects. Nous avons adopté les critères suivants :

- c'est un conduit aérien à surface lisse, sans aspérités,
- il ne nait pas d'alvéoles à son niveau,
- son calibre est légèrement inférieur à celui des 2 bronchioles respiratoires de 1er ordre auxquelles elle donne naissance. Celles-ci par contre, donnent naissance à des alvéoles.

Ces critères étaient en défaut dans quelques rares exceptions. L'une d'entre elles consistait en la dichotomie en deux branches, dont l'une avait tous les caractères d'une bronchiole terminale et l'autre ceux d'une bronchiole respiratoire. L'autre était représentée par le passage brusque, sans division, d'un aspect de bronchiole terminale à celui d'une bronchiole respiratoire de 1er ordre.

D'ailleurs, l'implantation d'un ou plusieurs alvéoles sur les parois des bronchioles terminales a été contrôlée histologiquement par certains auteurs (22,23). Nous avons observé deux fois cette éventualité sur les moules.

Par ailleurs, la qualité technique du moule peut modifier considérablement ces données. En effet, une injection pas suffisamment poussée ne remplit qu'imparfaitement les voies aériennes. Certes, la résine atteint les bronchioles respiratoires mais ne moule pas parfaitement leurs parois et surtout ne pénètre pas dans les alvéoles. De ce fait, au niveau des premières bronchioles respiratoires, le moule semble présenter les critères définis comme étant ceux des bronchioles terminales : surface lisse, calibre se réduisant encore de diamètre, absence d'alvéoles. Un tel artéfact pourrait modifier du simple au double le nombre de bronchioles terminales. Il est nécessaire d'injecter convenablement jusqu'à la 3ème division des canaux alvéolaires pour délimiter avec certitude le siège de la bronchiole terminale.

d) Nombre de branches par génération

1°) Dans le système de numérotation de WEIBEL (12)

En admettant une dichotomie régulière et symétrique (WEIBEL), la 1ère branche donne 2 branches filles qui elles-mêmes donnent 4 branches et ainsi de suite. Le nombre de branches N à la génération W est donc $N = 2^W$ (tableau 1)

Génération	O	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de branches	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512

Génération	10	11	12	13	14	15	16
Nombre de branches	1024	2048	4096	8192	16 384	32 768	65 536

TABLEAU 1

Nombre de branches par génération dans un système de dichotomie régulière et symétrique d'après WEIBEL (12)

Le fait d'observer des bronchioles terminales dès la 9ème génération (voir tableau 5), implique que si pour cette génération, le nombre de bronches est bien de 512, à la 10ème génération, il sera obligatoirement inférieur ainsi que pour toutes les générations suivantes.

En partant de l'échantillon de branches que nous avons numérotées dans le segment antérieur du lobe supérieur et le segment lingulaire, on peut essayer d'extrapoler le nombre total de branches dans chaque génération (voir tableau 2). Ainsi, à la 9ème génération, sur 44 branches répertoriées, 3 sont des terminales et 41 se divisent soit 91 %. En extrapolant du nombre total de branches de la 9ème génération qui est théoriquement de 512, 91 % soit 465 branches vont se diviser et donner 930 branches à la dixième génération. A la 10ème génération, 61 branches ont été répertoriées dont 10 sont des terminales et 51 -(84 %) se divisent par dichotomie, ce qui représente 777 branches sur les 930 branches de la génération précédente, qui vont se diviser pour donner 1554 branches à la 11ème génération. Et ainsi de suite. Les résultats globaux ont été consignés dans le tableau 2.

n° d'ordre	Nb de branches étudiées	% de branches se divisant	Nb total de branches se divisant	Nb tatal de branches
9	44	91	465	512
10	61	84	777	930
11	81	53	822	1554
12	84	49	800	1644
13	71	53	856	1600
14	68	33,8	574	1712
15	45	24,5	362	1148
16	25	40	290	724
17	16	62,5	324	520
18	17	17,7	115	648
....				

Evaluation du nombre total de branches par génération dans la zone de conduction d'après le nombre de branches se divisant à la génération précédente (Etude à partir d'un échantillonnage de 525 branches)

TABLEAU 2

Cet échantillonnage est numériquement trop faible pour que les résultats du tableau n° 2 aient une valeur absolue. Il permet néanmoins de se rendre compte que contrairement aux chiffres du tableau 3, le nombre de branches à partir de la 9ème génération varie entre 1000 et 2000 par génération. Il est certain que nous n'envisageons pas ici les divisions en bronchioles respiratoires

2°) Dans le système de numérotation de HORSFIELD-CUMMING

En adoptant le système de branchement de HORSFIELD-CUMMING, la répartition des 525 branches étudiées selon leur génération est donnée dans le tableau n° 3.

n° d'ordre	O	1	2	3	4	5	6	7	8	.....
Nb de branches	256	113	62	34	22	17	10	6	5	.....

Nombre de branches par génération trouvées avec un échantillonnage de 525 branches

Tableau 3

Les 256 branches d'ordre O (ou bronchioles terminales) représentent un échantillonnage des 13 572 bronchioles terminales des 2 poumons (voir paragraphe suivant). Ces deux nombres sont entre eux dans un rapport de 0,0187. En appliquant ce rapport à l'ensemble des bronches de chaque ordre, on obtient une approximation du nombre total de branches par génération (Tableau 4).

n° d'ordre observé	O	1	2	3	4	5	6	7	8
Nb de bronches dénombrées	256	113	62	34	22	17	10	6	5
Nb total de bronches calculé	13572	6042	3215	1871	1177	909	534	320	267
Nb de bronches Horsfield-Cumming	27992		2843	1675	1104	760	499	341	221
n° d'ordre Horsfield Cumming	- 2		1	2	3	4	5	6	7

Nombre de branches totales par génération - Résultats comparés à ceux donnés par HORSFIELD et CUMMING (26)

TABLEAU 4

3°) Nombre de bronchioles terminales

Nous avons essayé de dénombrer le nombre de bronchioles terminales sur un échantillon plus grand que celui utilisé pour le calcul des diamètres. Nous les avons toutes comptées au niveau de 3 segments complets : le segment lingulaire et le segment antérieur du lobe supérieur gauche d'un poumon et le segment apical du lobe inférieur gauche d'un autre poumon. Le choix de ces segments a été motivé par la qualité de leurs moules. Nous avons dénombré, une par une, 1601 bronchioles terminales. Il faut noter que le nombre de bronchioles terminales comptées dans les trois segments est à peu près identique : 532 pour la lingula, 509 pour le segment antérieur du lobe supérieur, 560 pour le segment apical du lobe inférieur. Le pourcentage de bronchioles terminales non injectées ou cassées a été évaluée à 27 % des bronchioles terminales effectivement comptées ce qui représente 435 bronchioles terminales pour l'ensemble de ces trois segments. Compte tenu de ces manques, le nombre total de bronchioles de ces trois segments serait de 2036. Les trois segments étudiés ayant le même nombre de bronchioles terminales, on peut présumer qu'il en est ainsi pour l'ensemble des segments. Le nombre total de bronchioles terminales pour un poumon serait donc de 6786 et pour les deux poumons de 13 572.

e) Diamètres des voies aériennes

Les diamètres ont été consignés en deux parties utilisant chacune un système différent de numérotation. Le diamètre des bronchioles terminales fait l'objet d'une étude séparée.

1°) Etude d'un échantillon du segment antérieur du lobe supérieur gauche :

Les résultats sont consignés dans le tableau 5 et la figure 7. Le tableau 5 indique en fonction de la génération, le diamètre moyen bronchique, les extrêmes de ces diamètres, le nombre de bronchioles terminales naissant par génération dans l'échantillon étudié qui porte sur 215 mesures et compare ces résultats à ceux donnés par WEIBEL. La Figure 7 indique le nombre de bronches trouvées dans chaque génération en fonction de leur diamètre.

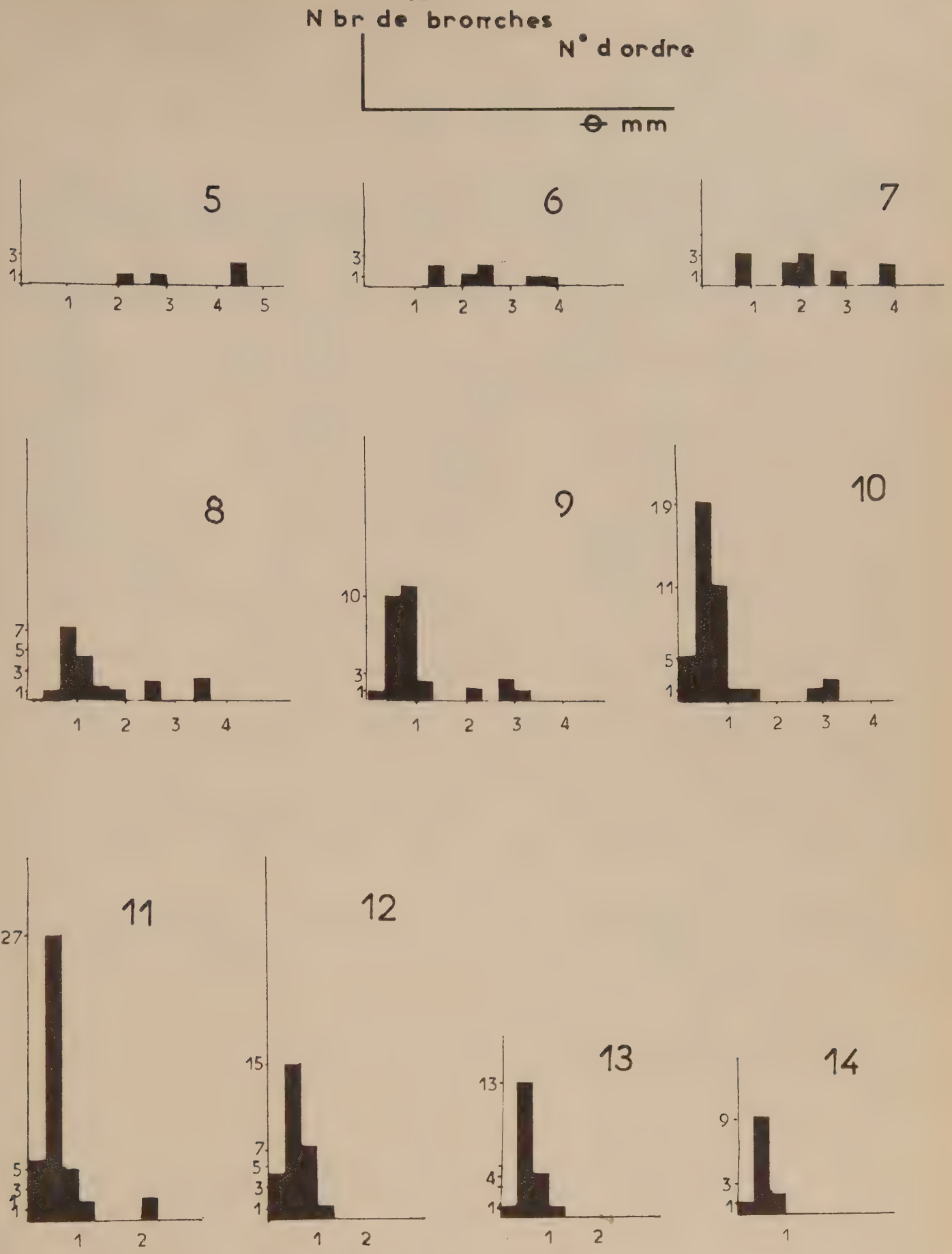


Diagramme bronchiolaire du 5ème ordre au 14ème ordre
d'un échantillonnage du segment antérieur du lobe supérieur .
(Système de numérotation de WEIBEL)

FIGURE 7

n° d'ordre	Nb de diamètres mesurés	Diamètre moyen (et extrêmes) en	Diamètre moyen donné par Weibel (12)	Nb de BT correspondant
4	2	4080	4500	
5	4	3469 (2800-4500)	3500	
6	7	2492 (1360-3900)	2800	
7	11	2139 (900-4000)	2300	
8	18	1493 (650-3888)	1860	
9	28	974 (375-2880)	1540	3
10	39	782 (275-3024)	1300	10
11	46	575 (325-2250)	1090	34
12	29	564 (325-1112)	950	17
13	19	567 (300-1025)	820	12
14	12	502 (300-800)	740	12

Diamètres des voies aériennes. (Système de numérotation de WEIBEL).
Résultats comparés à ceux donnés par WEIBEL (12).

TABLEAU 5

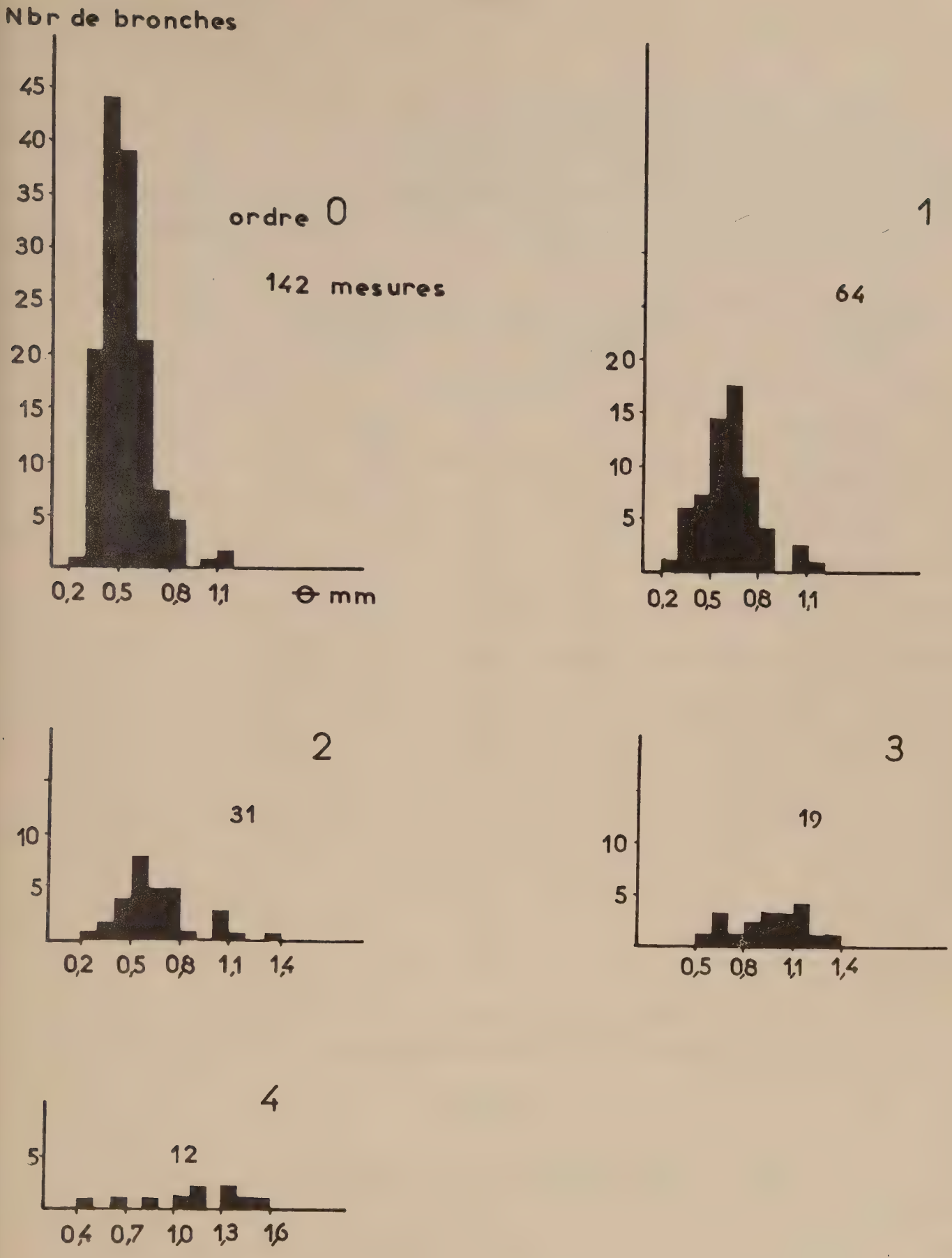


Diagramme bronchiolaire de l'ordre O à l'ordre 4
sur un échantillonnage d'un segment lingulaire.
(Système de numérotation de HORSFIELD-CUMMING)

FIGURE 8

2°) Etude d'un échantillon de la lingula :

Les résultats sont consignés dans le tableau 6 et la Figure 8. Mais dans ce cas, nous avons utilisé le système de numérotation de HORSFIELD-CUMMING. Le numéro d'ordre O correspond aux bronchioles terminales.

n° d'ordre	Diamètre moyen en μ	Nb de diamètres calculés	Extrêmes (en μ)
Bronch. T. O	520	142	875-250
1	597	64	1125-275
2	754	31	1450-450
3	940	19	1375-550
4	1128	12	1625-400
5	1305	9	1625-850
6	1405	5	1776-1075
7	1667	2	
8	1632	2	
9	2568	2	
10	1976	1	

Diamètre des voies aériennes selon leur génération.
(Numérotation de HORSFIELD-CUMMING)

TABLEAU 6

3°) Diamètre moyen des bronchioles terminales :

Il a été mesuré au niveau d'un seul poumon sur 92 bronchioles terminales du segment antérieur du lobe supérieur et sur 124 bronchioles du segment lingulaire. Pour ces 216 mesures, le diamètre moyen est de 497 microns. Les valeurs extrêmes sont de 875 microns et 250 microns. Les valeurs moyennes relevées dans la littérature sont les suivantes : en utilisant des moulages : 500 microns,

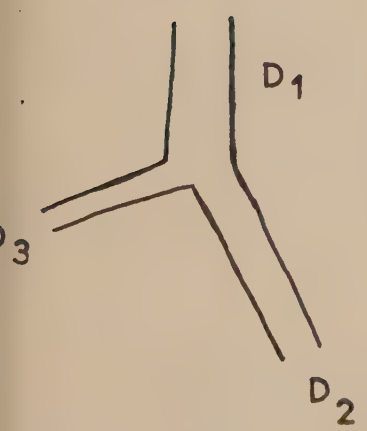
WEIBEL (12) ; 600 microns, HORSFIELD et CUMMING (25,26) ; 488 microns avec des extrêmes allant de 325 microns à 875 microns (latex), PUMP (23) ; et en utilisant les moules histologiques : 300 microns, WILLSON (40) ; 500 microns, STAUB (41) ; 650 microns, THURLBECK (42) ; et 350 microns , ANDERSON et FORAKER, (43).

f) Discussion

1°) Théorie de la résistance minimale :

Appliquant la loi de Poisseuille sur les résistances à l'écoulement des gaz en régime laminaire, HORSFIELD et CUMMING (25) ont calculé les valeurs que devaient prendre le rayon et l'angle de branchement de chaque branche pour que la résistance à l'écoulement de l'air soit minimale et que le volume occupé par les bronches soit le plus petit possible. Pour simplifier le calcul, ils ont considéré que l'arbre bronchique se divisait par dichotomie régulière. Dans ce système, ils ont abouti aux conclusions suivantes : le rayon de chaque branchement doit diminuer d'un facteur 0,794 à chaque division, l'angle de branchement doit avoir 37° 28' et le rapport des surfaces de section des 2 branches filles dott être égal à l'inverse du rapport des sinus de leur angle de branchement. C'est-à-dire que plus la branche a une section plus petite, plus son angle de branchement doit être grand.

Le rapport des diamètres $D_2/D_1 + D_3/D_1$ divisé par 2 doit donc être égal à 0,794.



Diamètre en mm	Nb de diamètres mesurés	Rapport
sup. à 4	32	0,76
3 - 4	38	0,82
2 - 3	62	0,77
1 - 2	122	0,74
inf. à 1	8	0,87

Rapport $D_2/D_1 + D_3/D_1 : 2$ (HORSFIELD)

TABLEAU 7

Nous avons déterminé ce rapport pour 22 branchements. Il a été trouvé égal à 0,77 en moyenne soit proche du résultat de HORSFIELD et CUMMING. En se rapprochant des bronchioles terminales, les diamètres des bronchioles varient peu (voir tableau 5) et le rapport précédent se rapproche de 1. L'explication avancée est que, en passant de la zone de conduction à la zone d'échange, le flux aérien se ralentit et la surface d'échange augmente. Cette constatation de l'uniformité des diamètres des bronchioles respiratoires (leur diamètre étant légèrement supérieur à celui des bronchioles terminales) est particulièrement bien mise en évidence sur les moules. Elle a été faite par la majorité des auteurs (12,23,37,39,40,41).

2°) Volume et forme de la zone de conduction :

Sur le plan fonctionnel, la zone de conduction peut être assimilée à un cône dont le sommet est représenté par la section de la trachée et la base par la section de l'ensemble des bronchioles terminales. Dans notre étude, nous n'avons pas mesuré la longueur des différents branchements, mais HORSFIELD et CUMMING (26) ont estimé le volume de la zone de conduction de la bouche aux branches lobulaires à 150 ml. Ils n'ont pas évalué le volume de la zone comprise entre les branches lobulaires et les bronchioles terminales. La surface de section de la base du cône peut être calculée à partir du nombre total de bronchioles terminales et de leur diamètre moyen. Nous avons trouvé pour 13 572 bronchioles terminales, de 499 microns de diamètre moyen, une surface de section de 25 cm2, résultat évidemment très inférieur à celui trouvé par HORSFIELD et CUMMING (26) qui ont dénombré 28 000 bronchioles terminales avec 600 microns de diamètre moyen, ce qui fait une surface de section de 80 cm2 . WEIBEL (12) qui a évalué le nombre de bronchioles terminales à 65 000, a donné une surface de section de 180 cm2 et THURLBECK (41) donne une surface de 116 cm2 avec 35 000 bronchioles terminales et 650 microns de diamètre moyen.

3°) Secteurs longs et secteurs courts de la zone de conduction:

Au niveau des voies de conduction, la distance entre la trachée et le début de la zone de diffusion est très variable d'un secteur à l'autre puisque le nombre minimal de branchement est 9 et le nombre maximal 22. Autrement dit, les alvéoles ne sont pas tous équidistants de la trachée. Mais l'asymétrie

des distances entre la trachée et les différents points de la zone de diffusion est contrebalancée par l'asymétrie des diamètres. Dans un système dichotomique asymétrique, les branches tributaires des circuits longs ont des diamètres plus importants et la décroissance des diamètres à chaque branchement est progressive. En outre, la direction des branches des circuits longs est proche de celle de la branche mère alors que les branches des circuits courts présentent un angle de branchement beaucoup plus obtus avec la branche mère selon le mode monopodique. Ces deux caractéristiques tendant à ralentir le flux aérien dans le circuit court par rapport au circuit long. Il est possible de ce fait que le flux aérien atteigne dans le même temps la zone d'échange dans les circuits longs comme dans les circuits courts.

2) Le poumon pathologique

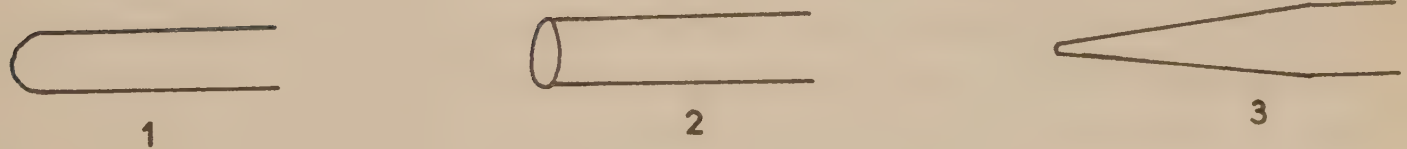
a) Etude analytique morphologique des moules

1°) Les arrêts :

La pauvreté d'injection de certains moules est la première constatation faite en réalisant des moulages de poumons pathologiques.

Les images d'arrêt présentent trois aspects morphologiques différents (Figures 9 et 21) :

- arrêt arrondi en doigt de gant,
- arrêt en cupule,
- arrêt en pointe



Principaux aspects morphologiques des arrêts

FIGURE 9

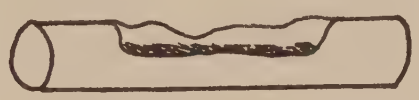
- arrêt 1 et 2 : ils ne représentent probablement jamais une obstruction bronchique par anomalie de la paroi. Nous avons disséqué aux ciseaux les bronches de 2 poumons présentant de multiples obstructions de type 1 et 2. Elles correspondaient toutes à des bouchons muqueux.

- arrêt 3 : il se présente différemment. Le diamètre du moule décroit progressivement, très régulièrement. La surface du moule ne présente aucune irrégularité. La section reste parfaitement circulaire et l'ensemble est celui d'un tronc de cône très allongé et symétrique ou légèrement excentré. Un tel aspect doit correspondre à une obstruction intrinsèque des voies aériennes mais la question fondamentale est de savoir s'il ne peut correspondre qu'à cela et jamais à une obstruction par bouchons de mucus.

2°) Les sténoses :

Nous en avons observé deux aspects :

Le premier aspect se présente comme un manque d'injection sur une partie de la surface du moule.



Sténose de type 1

Figure 10

Mais, fait important, le reste de la surface du moule est intact d'un bout à l'autre de la sténose. Le moule apparait creusé d'une lacune irrégulière, concave, les bords de celle-ci ayant des arêtes vives. Nous avons disséqué aux ciseaux les bronches de deux poumons dont les voies aériennes étaient injectées de résine. Ces aspects correspondaient toujours à un amas de mucus collé à la paroi de la bronche. Il est très probable qu'un tel rétrecissement ne corresponde jamais à une sténose organique de la paroi bronchique.

Le deuxième aspect est complémentaire de l'arrêt n° 3 (figure 11).

Sténose de type 2

Figure 11

Il réalise une sténose axiale symétrique ou parfois excentrée. A son niveau, la surface du moule est lisse et sa section transversale parfaitement circulaire. Sur plusieurs de nos moules, de tels aspects étaient très nombreux. Le diamètre minimal de ces rétrécissements était de l'ordre de 100 microns ; les sténoses de diamètre inférieur à 100 microns étaient difficilement analysables car la résine avait cassé au cours de la corrosion et du lavage. Néanmoins, le plus fin de ces rétrécissements cassés avait 50 microns de diamètre. Il est possible qu'au dessous de ce diamètre, la résine ne puisse franchir la sténose réalisant des images d'arrêt. La longueur des rétrécissements était très variable, allant de 1 à 2 mm pour les plus courts jusqu'à 1 cm ou plus pour les plus longs. Les rétrécissements étaient parfois multiples, étagés sur la même voie aérienne (Figure 12).

Sténoses étagées de type 2

Figure 12

Ces rétrécissements siégeaient sur les voies aériennes de tous calibres, aussi bien de 3 mm de diamètre que de 700 microns et moins. Elles étaient cependant moins fréquentes sur les bronchioles terminales et pré-terminales ainsi que sur les gros troncs bronchiques.

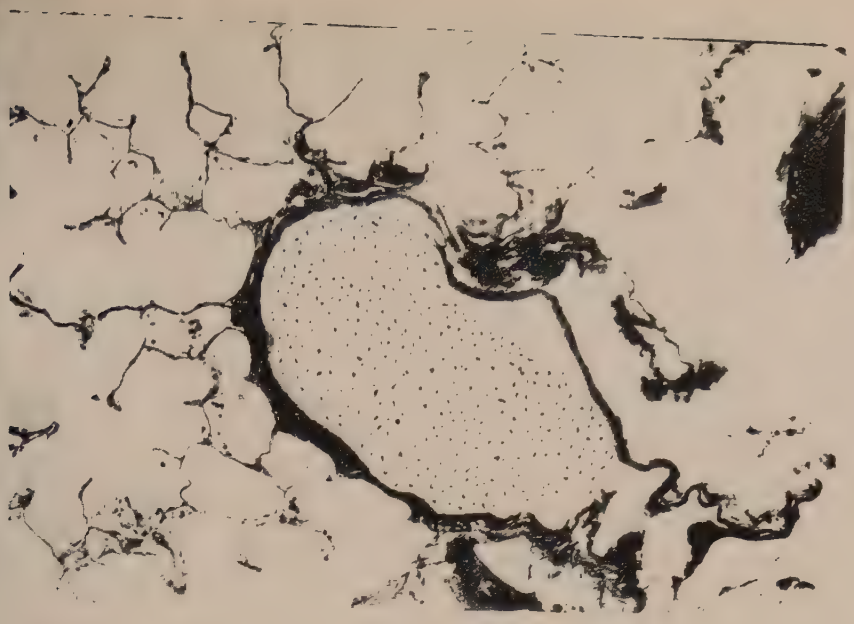


FIGURE 13 a

Coupe d'une sténose bronchiolaire. La résine visible par les grains de pigments qu'elle contient a un diamètre identique à celui de la branche

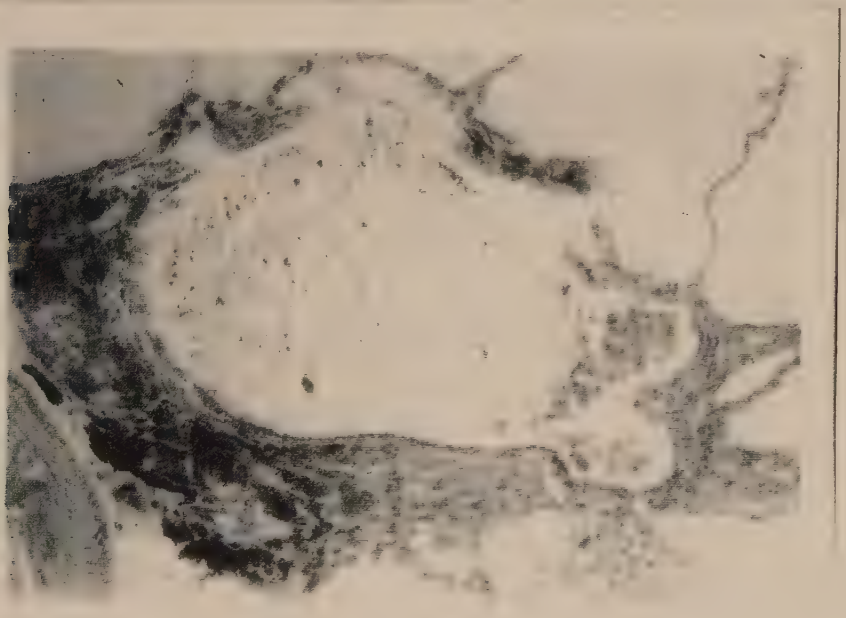


FIGURE 13 b

Coupe de la bronche au delà de la sténose représentée en 13 a, le diamètre et la paroi bronchique sont normaux.

FIGURE 14

Foyer d'emphysème centrolobulaire. Le diamètre de la bronchiole terminale est rétréci (flèche)

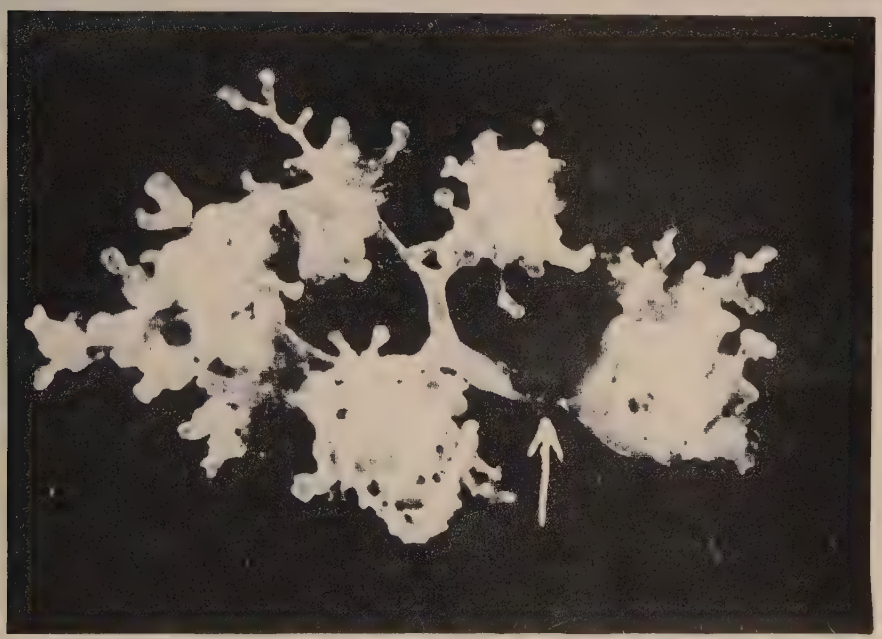


FIGURE 15

Trois foyers d'emphysème centrolobulaire. La bronchiole terminale de l'un d'entre eux est sténosée (Flèche).

FIGURE 16 a

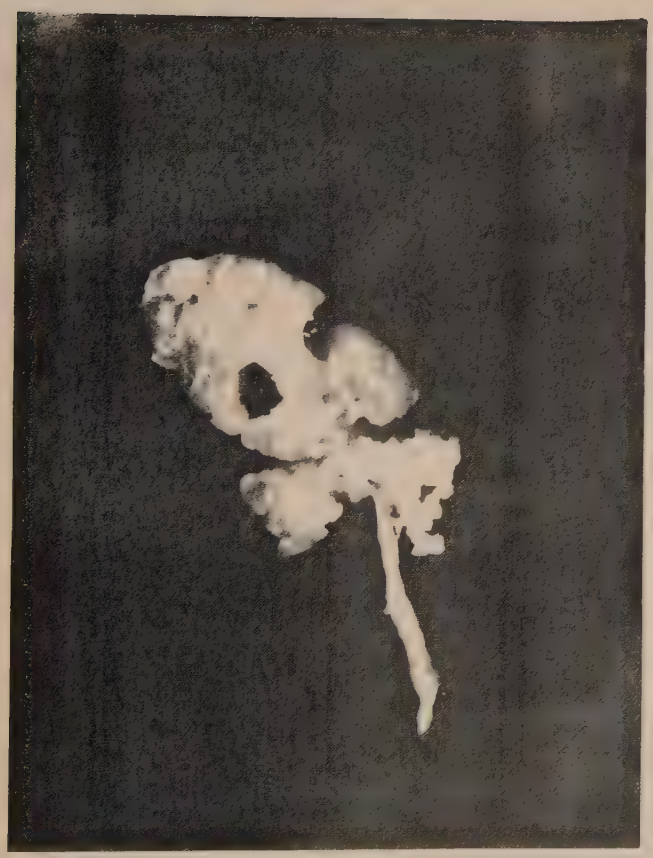


FIGURE 16 b

FIGURE 16 c

Foyers d'emphysème panlobulaire

FIGURE 17

Dilatation des bronchioles respiratoires avec sténose des bronchioles terminales

FIGURE 18

Dilatation des bronchioles respiratoires

3°) Organicité des sténoses et des arrêts :

Les arrêts de type 3 et les sténoses de type 2 doivent, compte tenu des caractères particuliers des moules, répondre à des lésions organiques de la paroi des voies aériennes et non à des artéfacts (bouchons de mucus, bulle d'air). Pour tenter de résoudre ce problème, nous avons réalisé des coupes histologiques sériées des voies aériennes contenant une résine radio-opaque. Nos résultats sont encore trop préliminaires puisque seulement deux sténoses ont été étudiées en coupes sériées. Néanmoins, dans ces 2 cas, nous avons constaté que le diamètre du moule était identique au diamètre interne de la bronchiole membraneuse qui le contenait et que le rétrécissement du moule correspondait bien à une sténose organique par sclérose de la paroi bronchiolaire (Figure 13 a et b).

4°) Les dilatations :

Des dilatations ont été observées au niveau des bronchioles terminales, des bronchioles respiratoires et des canaux alvéolaires. Actuellement, elles n'ont fait l'objet que d'une étude morphologique qualitative. Une étude quantitative ne pourra être envisagée qu'ultérieurement. Nous avons observé les mêmes aspects morphologiques que ceux décrits par WYATT et Coll. (27,28) et par HORSFIELD et Coll. (24) dans les différents types d'emphysème. Les figures 14 à 18 représentent des aspects correspondant à l'emphysème centrolobulaire, l'emphysème panlobulaire et à des dilatations des bronchioles respiratoires avec depôt de pigment noir, une telle lésion pouvant répondre à l'emphysème focal (4, 44) (Fig. 19).

b) Confrontations entre les données morphométriques et l'étude du moule des voies aériennes dans 2 observations

Deux observations ont fait l'objet d'une étude comparative : moulage des voies aériennes d'un poumon et étude histo-morphométrique du poumon controlatéral.

1°) Première observation :

a) Résumé clinique :

Madame PIC.., âgée de 76 ans, était connue et suivie dans un Hôpital parisien depuis 1966 pour une bronchopneumopathie chronique obstruc-

FIGURE 19

Dépots de pigment noir sur les bronchioles terminales et respiratoires de 1er ordre, associés soit à une dilatation, soit à une sténose.

tive (BPCO) avec manifestations paroxystiques de type asthmatique. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), en 1966, enregistraient les résultats suivants : CV : 2200 ml (théorique : 2185 ml), VEMS : 820 ml (45 % de la théorique), VEMS/CV : 37 %. Sur la radiographie thoracique de 1967, les anomalies suivantes ont été notées : emphysème diffus avec raréfaction vasculaire, bulles aux deux bases, bronches irrégulières à parois épaisses. Le 23-3-1971, la malade a été hospitalisée au centre de réanimation du service de Pneumologie de l'hôpital Laënnec en était d'insuffisance respiratoire aigue avec signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite en rapport avec un foyer pneumonique du lobe supérieur gauche. Les gaz du sang artériel étaient les suivants : PaO_2 : 55 à 76 mm Hg, $PaCO_2$: 41 à 47 mm Hg. Décès brutal le 15-4-71 d'origine cardio-vasculaire, en rapport avec des troubles du rythme cardiaque.

b) Etude morphométrique du poumon gauche (Pr. Agr. J. BIGNON

(Fig. 20)

Ce poumon pesait 210 g. Environ 20 % du parenchyme pulmonaire du poumon gauche était densifié par le foyer pneumonique du lobe supérieur. Partout ailleurs, il existait un emphysème sévère, irrégulier ou panlobulaire, dans le lobe supérieur et panlobulaire dans le lobe inférieur avec de volumineuses bulles sus-diaphragmatiques. Le pourcentage d'emphysème a été évalué par la méthode des points à environ 80 %, la densité de surface interne alvéolaire était de 64 cm2/cm3, soit 60 % de la théorique . Sur les prélèvements macroscopiques et histologiques, les bronches présentaient de grosses anomalies structurales avec une lumière irrégulière, annelée et une paroi atrophique où les cartilages étaient dystrophiques, en partie régressifs ou très calcifiés comme le montraient les radiographies des macrosections. Il n'y avait d'hyperplasie des glandes muqueuses. Les bronchioles étaient également très anormales, à paroi atrophique avec dans les territoires très détruits par l'emphysème des aspects de collapsus bronchiolaire par perte des attaches alvéolaires. La muqueuse était fréquemment hyperplasique, réalisant un aspect étoilé et l'épithélium des bronchioles comportait un pourcentage très élevé de cellules caliciformes. Il existait peu de stigmates histologiques inflammatoires au niveau des bronchioles mais des bronchiolosténoses par sclérose pariétale ont été observées. Etant donné l'importance des altérations structurales des bronchioles .

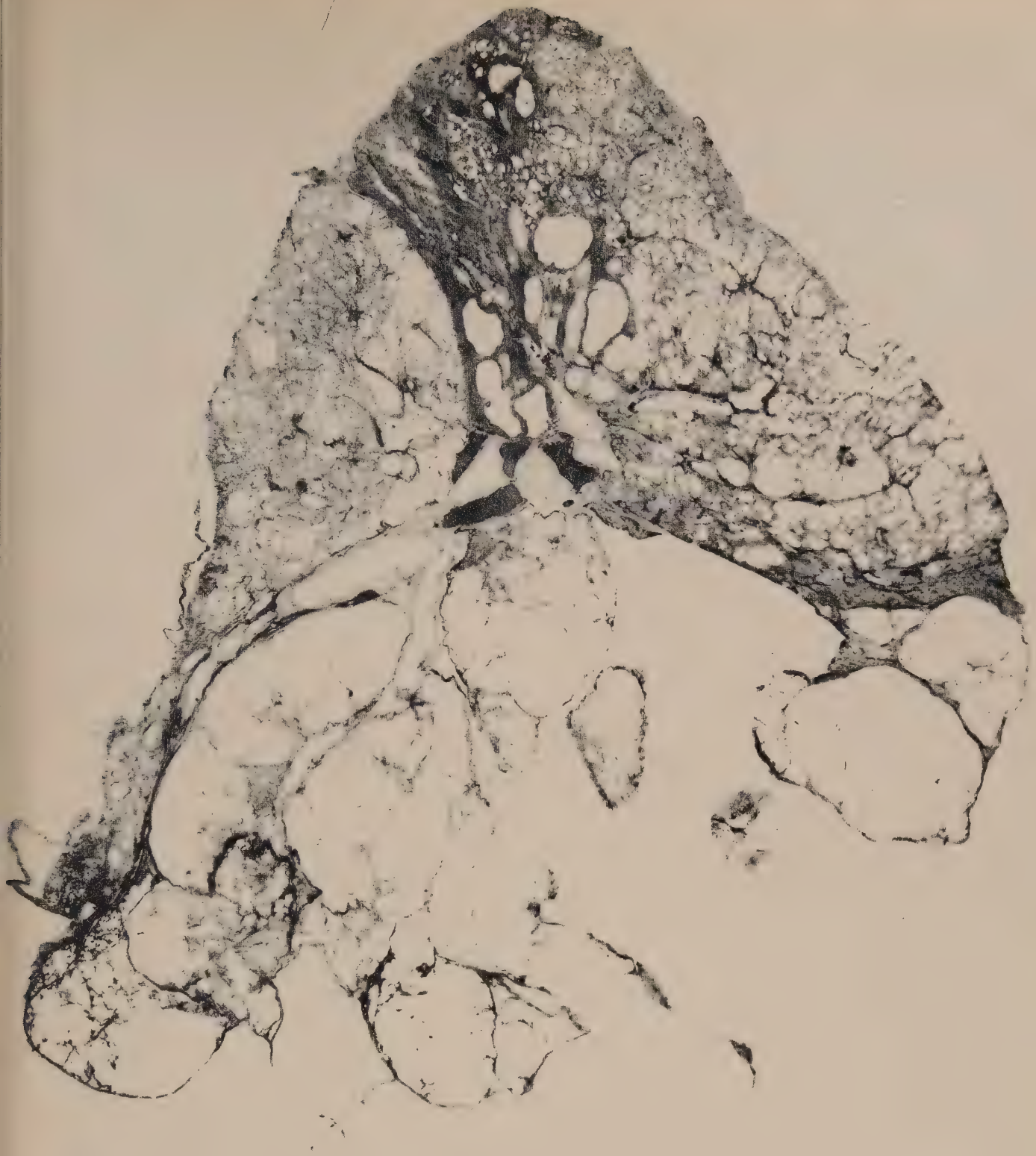


FIGURE 20

Coupe médiane totale montée sur papier du poumon gauche de l'observation n° 1

FIGURE 21

Moule des voies aériennes du poumon droit de l'observation n° 1

l'étude quantitative des diamètres internes n'a pas été possible.

c) Etude du moule des voies aériennes du poumon droit (Fig. 21)

Le poumon frais pesait 320 g. Après fixation, avant corrosion, il avait un aspect extérieur identique à celui du poumon gauche, avec notamment de volumineuses bulles sus-diaphragmatiques. Sur le moule des voies aériennes, les constatations suivantes, identiques au niveau des 2 lobes, ont été faites : dans le lobe supérieur, seul le rameau du segment antérieur a été complètement infecté, les autres rameaux présentant des arrêts le plus souvent cupuliformes. Dans le lobe inférieur et le lobe moyen, l'injection a paru plus complète, mais les lobules bien injectés étaient rares. Aucun aspect d'emphysème panlobulaire n'a été observé. La majeure partie des collatérales des branches se terminaient par une obstruction très longue, filiforme, de type 3, parfois précédée d'un ou plusieurs rétrécissements de type 2. Toutes les bronches (grosses et moyennes) présentaient une morphologie annelée et sur toute leur longueur. La partie rétrécie de certaines annelures réalisaient des sténoses importantes.

A partir des bronches du 6ème ordre, et jusqu'aux bronchioles terminales, les obstructions en cupules ou en doigt de gant, (type 1 et 2), étaient rares et on observait essentiellement des arrêts de type 3.

d) L'étude anatomique autopsique du coeur n'a pas révélé d'hypertrophie ventriculaire droite. (Poids du ventricule droit : 45 g ; poids du ventricule gauche + septum : 150 g ; rapport de Fulton : 2,30).

e) En conclusion :

Importantes altérations structurales parenchymateuses et des voies aériennes avec sur le moule des irrégularités de calibre et des obstructions des bronchioles contrastant avec la longue tolérance clinique (76 ans), l'absence d'hypertrophie ventriculaire droite. En outre, la BPCO n'était pas la cause directe de la mort (pneumonie avec troubles du rythme cardiaque).

2°) Deuxième observation

a) Résumé clinique :

Monsieur BEN..., 43 ans, a présenté en 1960 une tuberculose pulmonaire des 2 sommets, correctement traitée et paraissant stabilisée depuis, sans images radiologiques séquellaires. Il a travaillé de 1947 à 1958 dans une fonderie où il a été exposé à l'inhalation de poussières diverses. Il fumait 20 cigarettes par jour en inhalant la fumée. Il est admis dans le service de Pneumologie de l'Hôpital Laënnec en mars 1971 où il décède le 10 Mai d'une tumeur de la trachée. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montraient un syndrôme obstructif sévère en rapport essentiellement avec la tumeur trachéale.

b) Etude morphométrique du poumon gauche (Pr. Agr. J BIGNON) (Fig. 22) :

Le poumon gauche pesait 940 g. L'examen macroscopique des macrosections n'a pas montré d'emphysème important. Il était limité à quelques foyers d'emphysème focal ou centrolobulaire très empoussiérés. L'empoussiérage noir était en effet important, mais sans nodules fibro-hyalins, ni foyers d'emphysème cicatriciel. Le pourcentage d'emphysème a été évalué à moins de 10 %. La densité de surface alvéolaire était de 174 cm2/cm3 , soit 100 % de la théorique. Il existait par ailleurs un infarctus de la pyramide basale macroscopiquement et histologiquement, et les bronches et les bronchioles n'ont pas paru très irrégulières. Histologiquement, il existait une hyperplasie des glandes bronchiques et des lésions inflammatoires ou scléreuses très marquées des parois bronchiolaires avec dépôts de poussières noires dans la paroi. Certains nodules fibroconiotiques pouvaient répondre à des bronchioles obstruées compte tenu de la présence d'une branche satellite de l'artère pulmonaire. L'histogramme bronchiolaire a révélé environ 30 % de bronchioles de diamètre interne inférieur à 350 microns (normal : 8 à 13 %).

c) Etude des moules des voies aériennes du poumon droit (Fig. 23,24,25) :

Le poumon droit pesait 820 g et avait un aspect extérieur normal, mis à part une coloration noire charbonneuse, très marquée. L'étude du moule des voies aériennes a révélé les anomalies suivantes :

FIGURE 22

Coupe médiane totale montée sur papier du poumon gauche de l'observation n° 2

FIGURE 23

Moule de l'observation n° 2, sténoses multiples et étagées, le système alvéolaire est normal

FIGURE 24

Moule de l'observation n°2. Existence de 2 sténoses très fines (diamètre inférieur à 100 microns)

FIGURE 25

Existence de plusieurs sténoses associées à 2 foyers d'ECL et à une dilatation d'une bronchiole respiratoire

1°) Les troncs segmentaires et sous-segmentaires de la pyramide basale présentaient une augmentation de calibre avec des irrégularités (annulures ébauchées). Les voies aériennes plus distales, bien injectées, étaient tortueuses, irrégulières. Une vingtaine de foyers d'emphysème centrolobulaire ont été notés à cen niveau.

2°) Dans le reste du poumon, la même anomalie était uniformément notée : il s'agissait de sténoses segmentaires étagées sur des bronches et/ou bronchioles d'aspect normal, en amont comme en aval. Ces sténoses étaient régulières, symétriques de 1 mm à 1 cm de longueur. Leur diamètre était variable allant de 50 microns à plusieurs centaines de microns. Le siège de ces sténoses était également variable ; nous les avons observés sur presque toutes les voies aériennes de moyens et de petits calibres, par contre, les grosses bronches étaient épargnées et les bronchioles terminales et préterminales peu concernées. Leur nombre total n'a pu être compté avec précision mais était certainement supérieur à 100. Les conduits aériens bronchiolaires et acinaires (bronchioles respiratoires) à la périphérie de ces rétrécissements étaient normaux sans, notamment, de foyer d'emphysème centrolobulaire. Les bronches enfin, ne présentaient en aucun territoire le caractère annelé décrit dans l'observation précédente.

d) L'étude anatomique du coeur n'a pas révélé d'hypertrophie ventriculaire droite. Le poids du ventricule droit était de 65 g, du ventricule gauche + septum de 150 g et le rapport de Fulton à 2,30.

e) Conclusion :

Sténoses multiples étagées des voies aériennes distales, avec emphysème minime de type focal ou centrolobulaire, chez un homme de 43 ans, très empoussiéré, décédé d'un carcinome de la trachée. Aucune corrélation n'a été possible avec les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire à cause de la sténose trachéale. L'étude morphométrique a confirmé l'existence de bronchiolo-sténoses à un taux modéré. Il n'existait pas d'hypertrophie ventriculaire droite.

c) Discussion :

La pratique des moules des voies aériennes des BPCO apparait d'un très grand intérêt pour une meilleure classification anatomo-clinique de ces maladies.

Dans l'observation n° 1, on, est frappé par la parfaite tolérance clinique de la BPCO contrastant avec des lésions majeures de toutes les voies aériennes. L'aspect du moule de même que l'étude histologique des bronches rejoignent les constatations faites par WRIGHT (45) et LEVAME et BRILLE (46) qui ont noté une atrophie et des déformations de la paroi bronchique, pouvant être responsable d'un collapsus expiratoire. L'absence de retentissement ventriculaire droit dans cette observation rejoint ce qui est fréquemment observé dans les emphysèmes panlobulaires primitifs, sans bronchite associée où les voies aériennes paraissent perméables dans les territoires parenchymateux non détruits. Par contre, dans les zones d'emphysème sévère, il est probable comme le montre l'étude du poumon controlatéral que la ventilation et la perfusion étaient parallèlement supprimées. (16,34).

L'observation n° 2 a un très grand intérêt car elle pose avec acuité le problème de la valeur des lésions responsables de l'insuffisance respiratoire, parfois mortelle, dans certaines formes de BPCO avec emphysème minime. HENTEL et Coll. en 1963 (47) ont rapporté 4 cas de bronchite chronique, décédés d'insuffisance respiratoire sans emphysème à l'examen autopsique. Ils ont émis l'hypothèse que les lésions bronchiques qu'ils ont observées (fibrose péri-bronchiolaire, destruction de l'épithélium, hyperhémie de la muqueuse) jouaient un rôle important dans la pathogénie de l'insuffisance respiratoire. Mais la technique histologique qu'ils utilisaient ne leur permettait pas d'étudier les calibres bronchiques. En 1963, SIMPSON et HEARD (48) rapportaient des cas identiques, sans apporter d'explication à l'insuffisance respiratoire. En 1965, ESTERLY et HEARD (7) reprennent leurs travaux en s'attachant à l'étude des calibres bronchiques par la technique des coupes sériées et la dissection macroscopique. Ils ont ainsi étudié 40 bronchioles terminales de deux poumons. L'un de ces cas était porteur de bronchiolosténoes

qui avaient les caractères suivants : diamètre de 200 à 400 microns, bronchiole de calibre et d'aspect normaux avant et après la sténose, possibilité de sténoses étagées, dépôts de pigments noir autour de la sténose.

En 1968, 1969 et 1971, BIGNON et Coll. (13,14,16,17,34,49) ont adapté à l'étude quantitative des calibres bronchiolaires les méthodes morphométriques, en réalisant des histogrammes des diamètres internes bronchiolaires et en évaluant le pourcentage de bronchioles de diamètre interne inférieur à 350microns. Dans 8 observations, avec emphysème minime, inférieur à 10 %, ils ont mis en évidence des bronchiolosténoses sans modification importante des structures parenchymateuse. Le pourcentage de bronchioles dont le diamètre était inférieur à 350 microns, était de 40 à 68. % alors qu'il n'est que de 8 à 13 % chez les sujets normaux témoins. Le diamètre moyen des bronchioles sténosées était de 200 microns avec un certain pourcentage de sténoses de très petits diamètres (70 microns).

MACKLEM et THURLBECK et Coll. (50,51,52) ont rapporté des observations similaires.

La technique des moulages par les résines est particulièrement bien adaptée à l'étude de ces bronchiolosténoses. L'observation n° 2 rapportée ici, semble répondre à ces faits. L'étude du moule des voies aériennes permet en effet de confirmer la plupart des faits précédemment décrits : caractère normal du calibre bronchique avant et après la sténose, existence de sténoses étagées, diamètre des sténoses compris entre 150 et 250 microns avec certaines sténoses très petites (70 microns). Cependant, le moule des voies aériennes a révélé le caractère diffus, étagé des sténoses sur l'arbre bronchique et bronchiolaire et non leur localisation exclusive sur les bronchioles terminales (7) qui ont paru assez peu touchées dans cette observation. Les grosses bronches étaient également épargnées. Ce travail morphologique préliminaire devrait permettre ultérieurement une approche quantitative de telles sténoses (nombre, diamètre, distribution). pour apprécier l'importance de leur retentissement sur la ventilation.

CONCLUSIONS

Dans le groupe protéiforme actuel des résines, les résines polyesters représentent le matériau de choix pour la réalisation de moulages anatomiques à trois dimensions et particulièrement pour le moulage des voies aériennes du poumon normal et pathologique. Cette résine possède en effet les qualités requises pour une telle étude : possibilité de moulage par coulée, durcissement à froid, faible viscosité et faible coefficient de rétraction.

Après fixation au formol, les voies aériennes sont rendues non ou peu déformables ce qui permet leur moulage dans de bonnes conditions. Les moules obtenus sont de meilleure qualité lorsque les bronches sont remplies d'eau et la résine coulée dans l'eau. La polymérisation de la résine dans l'eau fut longtemps un problème non résolu. Sa qualité dépend du système catalytique. L'association de péroxyde de benzoyle et d'une amine tertiaire nous ont donné d'excellents résultats.

Le niveau atteint par la résine dans le système bronchique au moment de son durcissement dépend exclusivement du temps de gélification. L'injection est complète, c'est à dire atteint au moins la 3ème division des bronchioles respiratoires, dans un temps variable d'un poumon à l'autre mais voisin de 5 minutes. Il n'est pas recommandé de réaliser une injection plus poussée (jusqu'à la 3ème ou 4ème division des canaux alvéolaires) car l'élagage de ces éléments pour dégager correctement les bronchioles terminales est alors long et délicat.

La corrosion du poumon nous a paru particulièrement aisé avec l'eau de Javel contentrée à 47°.

Notre étude a porté sur les poumons normaux et pathologiques.

L'injection des voies aériennes des poumons normaux est relativement facile car les bronches sont propres. La résine s'y coule sans difficulté et les moules sont complets. Le premier temps de l'étude consiste en un découpage, lobule par lobule. Les lobules dont l'injection était la plus parfaite ont été étudiés quantitativement en détail pour ce travail. Nous avons étudié deux segments (lingula et segment antérieur) du lobe supérieur d'un poumon et un segment (apical du lobe inférieur gauche) d'un deuxième poumon. Sur ces trois segments, la totalité des bronchioles a été comptée. Le nombre de branches par génération dans la zone de conduction a été obtenu par l'étude d'un échantillonnage de 525 branches répartis sur les trois segments.

Les diamètres des voies aériennes ont été mesurés sur 215 branches du segment antérieur du lobe supérieur et sur 289 branches de la lingula ; le diamètre des bronchioles terminales a été mesuré sur 216 branches de ces deux segments.

Nous avons obtenu les résultats suivants, le diamètre moyen des bronchioles terminales était de 497 μ avec des extrêmes de 875 et 250 μ. Ce plus petit diamètre rejoint les mensurations faites sur sections histologiques. Le nombre total des bronchioles terminales a été estimé à 13 572 pour les deux poumons, alors que HORSFIELD et CUMMING l'évaluent à 28×10^3 et WEIBEL à 65 000. Cependant, nos résultats sont encore trop partiels et préliminaires pour être considérés comme définitif. Le nombre de branches par génération ne suit la loi de progression géométrique $N = 2^W$ que jusqu'à la 9ème génération. A partir de celle-ci, un certain pourcentage de bronchioles sont terminales et ne se divisent plus en bronchioles membraneuses. Le pourcentage de branches du système de conduction se divisant encore décroit donc à chaque génération et le nombre total des branches par génération, à partir de la 9ème se stabilise entre 1000 et 2000. Cette dichotomie justifie la numération ascendante selon le système de HORSFIELD et CUMMING ou de STRALHER.

L'étude des poumons pathologiques est beaucoup plus complexe sur le plan technique à cause de l'obstruction des conduits bronchiques par des sécrétions muqueuses qui amputent le moule de certaines de ces branches. Or, une étude quantitative précise des lésions bronchiques au cours des BPCO ne peut être menée à bien qu'à conditions que toutes les images d'arrêt représentent des aspects pathologiques et non des artéfacts et que tous les rétrécissements du moule correspondent à des sténoses organiques des voies aériennes.

Pour tenter d'apporter une solution à ces problèmes, nous avons entrepris dans une étude actuellement en cours d'une part, d'améliorer la qualité du nettoyage bronchique et d'autre, part, d'étudier sur coupes histologiques sériées les sténoses objectivées sur des moules radio-opaques. La réalisation de moules des voies aériennes par la technique d'injection-corrosion est une technique intéressante dans l'étude des lésions bronchiques, bronchiolaires et parenchymateuses des BPCO. L'étude complète de 2 observations a déjà permis des confrontations avec les résultats obtenus par les études pathologiques et morphométriques.

BIBLIOGRAPHIE

1 - MILLER, W.S. : The lung. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1950, 1 vol., p. 222.

2 - BLUMENTHAL, B., et BOREN, H. : Lung structure in three dimensions after inflations and fume fixation. Amer. Rev. Tuberc., 1959, 79, 764-772.

3 - LEOPOLD, J.G. et GOUGH, J. : The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. Thorax, 1957, 12, 219.

4 - HEPPLESTON, A.G. et LEOPOLD, J.G. : Chronic pulmonary emphysema. Amer. J. Med., 1961, 31, 279-291.

5 - HENTEL, W. et LONGFIELD, A.N. : Stereoscopic study of the inflated lung. Dis. Chest., 1960, 38, 357-361.

6 - ENGEL, S. : Lung structure. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1962.

7 - ESTERLY, J.R. et HEARD, B.J. : Multiple bronchiolar stenosis in a patient with generalized airway obstruction. Thorax, 1965, 20, 309-316.

8 - KLEINERMAN, J. et COWDREY, C.R. : The use of cine-photo-micrograpphy of serial sections in the study of lung pathology. Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 200.

9 - COWDREY, C.R., KLEINERMAN, J. et WRIGHT, G.R. : Photographic reconstruction of a three dimensional model of the lung with special reference to centrilobular emphysema. Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 87, 239.

10 - STELTER, G.P., HANSEN, J.E. et FAIRCHILD, D.G. : A three dimensional reconstruction of lung parenchyma. Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 94, 79-85.

11 - WEIBEL, E.R. et GOMEZ, D.M. : Architecture of the human lung. Use of quantitative methodes establishes fundamental relations between size and number of lung structures. Science, 1962, 137, 577-585.

12 - WEIBEL, E.R. : Morphometry of the human lung. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963, 1 vol., p. 151.

13 - BIGNON, J., KHOURY, F., EVEN, P., ANDRE, J. et BROUET, G. : Etude anatomique quantitative des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Résultats préliminaires. Individualisation de formes avec bronchiolosténoses disséminées. Rev. Tuberc. (Paris), 1968, 32, 207-244.

14 - BIGNON, J., KHOURY, F., EVEN, P., ANDRE, J. et BROUET, G. : Morphometric study in chronic obstructive bronchopulmonary disease. Pathologic, clinical and physiologic correlations. Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, 99, 669-695.

15 - BIGNON, J., ANDRE-BOUGARAN, J. et BROUET, G. : Parenchymal, bronchiolar and bronchial measurements in centrilobular emphysema. Relation with the weight of the right ventricle. Thorax, 1970, 25, 556-567.

16 - BIGNON, J., ANDRE, J., HUCKENDUBLER, F. et DEPIERRE, A. : La mensuration des bronchioles membraneuses non respiratoires au cours de la bronchite chronique et de l'emphysème in "Pathologie et Nosologie de la bronchite chronique". Colloque de Lyon, 22,23 Septembre 1970, 1 vol., p. 376. Impr. Poinsot, Clichy (92), 1971, pp. 163-184.

17 - BIGNON, J., KHOURY, F. et BROUET, G. : Etude anatomique quantitative et corrélations structure-fonction dans la bronchite chronique et l'emphysème. in "Les bronchites chroniques", Masson edit., Paris, 1971, pp. 143-166.

18 - TOMPSETT, D.H. : A new method for the preparation of bronchopulmonary castes. Thorax, 1952, 7, 78-88.

19 - HURWITZ, A., CALABRESI, M., COOKE, R.W. et LIEBOW, A.A. : an experimental study of the venous collateral circulation of the lung. I. Anatomical observations. Am. J. Path., 1954, 30, 1085.

20 - ROSS, B.B. : Influence of bronchial tree structure on ventilation of the dog's lung as inferred from measurements of a plastic cast. J. Appl. Physiol., 1957, 10, 1-14.

21 - LIEBOW, A.A. : Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. Amer. Rev. Resp. Dis., 1959, 80, 67-93.

22 - PUMP, K.K. : The morphology of the finer branches of the bronchial tree of the human lung. Dis. Chest, 1964, 46, 379.

23 - PUMP, K.K. : Morphology of the acinus of the human lung. Dis. Chest, 1969, 56, 126-134.

24 - HORSFIELD, K., CUMMING, G. et HICKEN, P. : A morphological study of airway disease using bronchial casts. Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 93, 900-906.

25 - HORSFIELD, K. et CUMMING, G. : Angles of branching and diameters of branches in the human bronchial tree. Bull. Math. Biophys., 1967, 29, 245-259.

26 - HORSFIELD, K. et CUMMING, G. : Morphology of the bronchial tree in man. J. Appl. Physiol., 1968, 24, 373-383.

27 - WYATT, J.P., FISCHER, V.W. et SWEET, H.C. : The pathomorphology of the emphysema complex. Part I. Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 533-560.

28 - WYATT, J.P., FISCHER, V.W. et SWEET, H.C. : The pathomorphology of the emphysema complex. Part II. Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 721-735.

29 - EISMAN, M.M. : Lungs models : hollow, flexible reproduction. J. Appl. Phys., 1970, 29, 531-533.

30 - TOMPSETT, D.H. : Anatomical techniques. Livingstone, Edinbourg et Londres, 1996, 1 vol.

31 - SCALES : Use of polyesters resins in medicine. Lancet, 1950, 258, 796-799.

32 - TALIEU, E.H. : Utilisation des polyesters dans quelques techniques anatomiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, 1966, Toulouse.

33 - FOURNIER, M. : L'ère des matières plastiques. Dunod, Paris, 1961, 1 vol. 270 p.

34 - BIGNON, J., GOT, C., KHOURY, F. et BROUET, G. : Méthode de fixation des poumons entiers pour l'étude macroscopique et microscopique quantitative de l'insuffisance respiratoire progressive. Presse Med., 1966, 74, 2461-2463.

35 - HAYEK, H. Von : The human lung. Hafner, New York, 1960, 1 vol.

36 - POLICARD, A. et GALY, P. : L'appareil broncho-pulmonaire. Structure et mécanismes à l'état normal et pathologique. Masson, Paris, 1970, 1 vol., p. 321.

37 - CUMMING, G., HORSFIELD, K., HARDLING, L.K. et PROWSE, K. : Biological branching systems with special referenceto the lung airways. Bull. Physiopath. Resp., 1971, 7, 31-38.

38 - HAYWARD, J. et REID, L. : Observations on the anatomy of the intrasegmental bronchial tree. Thorax, 1952, 7, 89-97.

39 - STRAHLER, A.N. : Equilibrium theory of erosional slopes approached by frequency destribution analysis. Am. J. Sci., 1950, 248, 673-696.

40 - WILLSON, H.G. : The terminals of human bronchiole. Amer. J. Anat., 1922, 30, 267-296.

41 - STAUB, N.C. : The interdependance of pulmonary structure and function. Anesthesiology. 1963, 24, 831-854.

42 - THURLBECK, W.M. : Chronic obstructive lung disease in path annual (vol 3), Sommers, S.C. (ed), New York, Appleton-Century-Crofts, 1968, pp. 367-398.

43 - ANDERSON, A.E. et FORAKER, A.G. : Relative dimensions of bronchiales and parenchymal spaces in lungs from normal subjects and emphysematous patients. Amer. J. Med., 1962, 32, 218.

44 - GALY, P. et LOIRE, R. : L'emphysème pulmonaire diffus et la bronchite chronique, étude anatomique, corrélations anatomo-radiologiques, anatomo-fonctionnelles et anatomo-cliniques. Bull. Physio-path. Resp., 1967, 3, 179-235.

45 - WRIGHT, R.R. : Bronchial atrophy and collapsus in chronic obstructive pulmonary emphysema. Amer. J. Path., 1960, 37, 63-71.

46 - LEVAME, M. et BRILLE, D. : Les lésions anatomiques de l'arbre bronchique dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives sans emphysème. In Chronic inflammation of the bronchi. Progress in ResP. Research publié par Ulmer, W.T., 1970, 6, p. 223. Karger, edit.

47 - HENTEL, W., LONGFIELD, A.N., VINCENT, T.N., FILLEY, G.F. et MITCHELL, R.S. : Fatal chronic bronchitis. Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 87, 216-227.

48 - SIMPSON, T., HEARD, B. et LAWS, J.W. : Severe irreversible airways obstruction without emphysema. Thorax, 1963, 18, 361-370.

49 - BIGNON, J., KHOURY, F. et BROUET, G. : Etude anatomique quantitative et corrélations structure fonction dans la bronchite chronique et l'emphysème. 38ème Congrès français de Médecine, Beyrouth 1971, in "Les Bronchites chroniques", Masson édit., pp. 143-166.

50 - HOGG, J.C., MACKLEM, P.T. et THURLBECK, W.M. : Site of airway obstruction in chronic lung disease. New Engl. J. Med., 1968, 278, 1355-1360.

51 - THURLBECK, W.M. : A pathologist looks at respiratory failure due to obstructive lung. Dis. Chest, 1970, 58, 408-414.

52 - MACKLEM, P.T., THURLBECK, W.M. et FRASER, R.G. : Chronic obstructive disease of small airways. Ann. Intern. Med., 1971, 74, 167-177.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr G. BROUET

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET